

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Fritz Holle

Die Stellung der selektiven proximalen Vagotomie (SpV)
in der Sekretionsphysiologie des Magens,
dargestellt am Verhalten der Insulin-stimulierten
Sekretion des Hundemagens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Walter Kißler
aus
München

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Fritz Holle

Dekan: Prof. Dr.med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.5.1973



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

1. Geschichtlicher Überblick der nichtresezierenden Magen Chirurgie
2. Anatomie des Vagus und seine physiologische Bedeutung für die Magensekretion
3. Insulin und Vagus
4. Problemstellung

II. Methodik und Technik

1. Material und Methodik
2. Technik der ersten Operation
3. Sekretionsuntersuchungen
4. Technik der Selektiven proximalen Vagotomie (SpV)

III. Ergebnisse

1. Sekretionsteste mit Insulin
 - a. Nebemagen
 - b. Hauptmagen
 - c. Kontrolltier
2. Sekretionsteste mit Gastrin
3. Blutzuckermessungen
4. Statistik
 - a. Auswertung einer Meßreihe
 - b. Vergleich zweier Mittelwerte

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

1. Geschichtlicher Überblick der nichtresezierenden Magenchirurgie

EXNER und SCHWARZMANN (1912) führten als Erste eine vollständige trunkuläre Vagotomie aus. Ihre Absicht war dabei die Patienten bei tabischen Krisen schmerzfrei zu machen.

Die Vagotomie als Behandlungsmethode des Gastroduodenalulkus wurde erstmals von BIRCHER (1912/1920) bei einem Patienten mit Ulcus duodeni angewandt. Bircher hatte die Prävalenz der kephalischen Hypersekretion für die Pathogenese des Duodenalulkus erkannt und in der chirurgischen Therapie berücksichtigt.

Auch DUCCHESCHI (1917), STIERLIN (1920), WERTHEIMER (1921), LATARJET (1923), Mc CREA (1925), SCHIASSI (1928), sowie KLEIN und WINKELSTEIN (1929) und WINKELSTEIN (1938) vagotomierten in ähnlicher Weise. Aber auch sie erreichten keine konstante Verminderung der Salzsäureproduktion, da sie die Durchtrennung der Vagi noch nicht gezielt durchführten.

Selbst BIRCHER und LATARJET (1920/1931) fanden, obwohl sie bereits selektiv vagotomierten, zu dieser Zeit keine Anerkennung, da sie wegen der Denervierung der antralen Magenanteile und der fehlenden Drainage des Magens eine postoperative Stase der Speisen im Antrum bewirkten. In vielen Fällen entstanden dadurch Rezidivulcera des Magens.

Erst DRAGSTEDT konnte der Vagotomie zu breiter Anerkennung verhelfen. Bei Untersuchungen zur Ulkusgenese - basierend auf den tierexperimentellen Untersuchungen PAWLOS - zeigte er, daß die stark erhöhte Magensekretion während der Nüchternphase bei Patienten mit Ulcus duodeni als vorrangiger pathogenetischer Faktor für die Entstehung des Ulcus duodeni angesehen werden muß. Diese erhöhte Magensekretion wird durch den Vagus unterhalten und läßt sich durch die Vagotomie bis unter die Norm vermindern.

Durch die Kombination der Vagotomie mit einem Drainageverfahren verhinderte DRAGSTEDT die anfangs oft aufgetretenen Ulcera ventriculi. Er hatte erkannt, daß die alleinige Vagotomie - er führte sie 1943 bilateral, trunkulär, abdominal, epidiaphragmatisch durch - zu dieser Komplikation führte und nur durch eine zusätzliche Gastroenterostomie (bei DRAGSTEDT retrocolisch, präpylorisch)

verhindert werden kann.

Denn die trunkuläre Vagotomie bewirkt eine Atonie des Magens und dadurch eine Stase der Speisen. Durch die anhaltende Dehnung des Antrum wird der Gastrinmechanismus verlängert unterhalten; dies führt vermehrt zu postoperativen Magenulcera. Die Drainage des Magens kann jedoch diesen Mechanismus unterbrechen.

Beide Erkenntnisse DRAGSTEDTS, die von der Vagotomie sowohl, als auch die von der Notwendigkeit der Drainageoperation, sind die richtunggebenden Ausgangspunkte für die Weiterentwicklung eines zum endgültigen Erfolg führenden Verfahrens. Daß dieser DRAGSTEDT versagt blieb, lag daran, daß die theoretischen Erkenntnisse nicht durch eine vollkommene Technik realisiert wurden.

Weitere unerwünschte Wirkungen der bilateralen, trunkulären, subdiaphragmatischen Vagotomie wurden durch die Denervierung der übrigen Abdominalorgane verursacht (JACKSON 1947, FRANKSON 1948). Deshalb vagotomisierte JACKSON selektiv gastral. Er durchtrennte den vorderen Vagus trunkulär unter Ligatur des Ramus hepatopyloricus, den hinteren jedoch selektiv. Dabei durchschnitt er die dorsalen Rami gastrici für Fundus, Corpus und Antrum unter Schonung des Ramus coeliacus. Er drainierte den Magen zusätzlich durch eine Gastroenterostomie.

Als am wenigsten erfolgreich zur Herabsetzung oder gar vollständigen Eliminierung der kephalischen Sekretion erwies sich die trunkuläre Vagotomie. Dies wissen wir durch die postoperativ gehäuft auftretenden positiven Insulinteste in der Klinik und aus den tierexperimentellen Versuchen von DRAGSTEDT. Als sich oft als sehr gravierend auswirkend zeigen sich hierbei Motilitätsstörungen am Magen über Wochen und zum Teil Monate in Form von Atonie und Dilatation und damit Retention der Speisen, sowie gehäuft auftretende Rezidivulcera.

Während von der Schule HARKINS seit 1956 die sog. "combined operation", bestehend aus einer selektiven, komplett gastral Vagotomie, verbunden mit einer distalen 50%igen Resektion des Magens ausgeführt wird, hat HOLLE seit 1964 das System "form- und funktionsgerechte Operationen" angegeben. Es umfaßt die Kombination einer selektiven proximalen Vagotomie (SpV) mit Pyloroplastik oder Minimalresektion (10 - 20%) und läßt sich in fünf verschiedenen Variationen auf alle Formen des Gastroduodenalulkus anwenden (Bild 1).

Die von GRIFFITH 1957 ausgeführte "partial vagotomy" war in der Konzeption

ein richtiger Ansatz zu einer proximalen Vagotomie. Er scheiterte jedoch an der technisch unvollkommenen Ausführung, was an den unterschiedlichen sekretorischen Wirkungen abzulesen ist.

Auch FERGUSON (1960), der bewußt die Innervation des Antrum schonte, als er eine "segmentale Gastrektomie mit innerviertem Antrum" zur Behandlung des Duodenalulkus durchführte, gehört zusammen mit GRIFFITH zu den Vorläufern der SpV. Jedoch erkannten beide das zentrale Problem nicht.

Aus wesentlich anderer Richtung kommend, vertritt HOLLE seit 1964 die Ansicht, daß jedes Gastroduodenalulkus organerhaltend operiert werden könne, wenn eine komplette, selektive, proximale Vagotomie mit einer geeigneten Drainage-Operation kombiniert wird.

Bei der SpV werden nur die direkt-vagalen Impulse zur Belegzellmasse eliminiert. Durch Schonung der antralen Vagusinnervation bleibt die Antrummotorik, und damit ein Teil der Regelung der Gastrinfreisetzung, erhalten. Schon Beobachtungen an Fundektomien, die HOLLE und HEINRICH 1954 machten, zeigten die Bedeutung der Antruminnervation für die Motilität des erhaltenen Restmagens.

Die subdiaphragmatische Fundektomie lag mit ca. 12% Ulcus ventriculi und erosiven gastritischen Veränderungen in Analogie zu DRAGSTEDTS trunkulärer Vagotomie von 1943 zunächst nicht sehr günstig.

Erst die röntgenkinematographischen Untersuchungen von HOLLE und JANKER 1957 brachten einen weiteren Fortschritt. Die excessiv atonischen Mägen führen zu Stase und Übersäuerung, welche die Ursachen der Rezidivulcera des Magens sind.

Trotzdem konnte durch eine zusätzliche Drainageoperation die Rezidivquote nur auf 4% gesenkt werden.

Eine andere Beobachtung aber brachte die praktische Entscheidung. Es zeigte sich, daß manche Mägen postoperativ eine völlig normale Form und Funktion aufwiesen, während andere völlig atonisch waren. Diesen Unterschied fand HOLLE darin, daß in all jenen Fällen die Motorik des Antrum völlig verloren ging, in denen der Magen über den Angulus hinaus nach distal skelettiert worden war. Bei kleineren proximalen Resektionen trat dieser Effekt nicht auf.

HOLLE forderte daher als Kriterium für die Fundektomie, daß sie nicht mehr als 50% des Magens entfernen dürfe.

Diese eigenen Untersuchungen über die Innervationsverhältnisse und die Er-

gebnisse von JACKSON (1947), die DRAGSTEDT'schen Resultate über die Entstehung des Gastroduodenalulkus (GDU), sowie eigene sekretionsphysiologische Untersuchungen bildeten für HOLLE die Grundlage zur Entwicklung einer selektiven proximalen Vagotomie als Therapie für das GDU schlechthin.

Ab 1960 kombinierte HOLLE die Fundektomie, die die vagale Antruminnervation schont, mit einer Drainageoperation.

Die klinischen Erfolge - die Rezidivquote sank auf Null - bestätigten die theoretischen Überlegungen;

HOLLE folgert: Die vagale Mageninnervation besitzt verschiedene Qualitäten, wobei die zur Belegzellmasse ziehenden Fasern vorwiegend der direkten Stimulation der Sekretion dienen, während die zum Antrum reichenden Fasern für dessen Motorik verantwortlich sind.

Das Prinzip war nun bekannt. Die direkt-vagal vermittelte Sekretion der Belegzellen wird durch eine proximale Denervierung, nämlich durch SpV unterdrückt; die Antrummotilität bleibt erhalten (HOLLE und Mitarb. 1957/60). Die ungehinderte Passage wird durch eine Pyloroplastik sichergestellt (KLEMPA, HOLLE 1970/ HOLLE 1970), wodurch eventuelle Mehrsekretion zusätzlich verhindert wird.

Die operative Technik wurde schrittweise verfeinert, und die theoretischen Grundlagen parallel dazu gefestigt.

Allein die Kombination der SpV mit einer entleerungsnormalisierenden Operation vermag die kephalische Sekretion einerseits zu verhindern und andererseits die Sekretion auf gastrische Reize noch zu erhalten, ohne daß die Restsekretion noch ulcerogen zu werden vermag. Der Grund dafür liegt darin, daß die gastrische Sekretion noch geregelt bleibt.

Die Notwendigkeit der Drainageoperation ließ sich abgesehen von der klinischen Erfahrung auch im Tierexperiment (KLEMPA, HOLLE u.a. 1970) beweisen.

Die definitive Beweisführung läßt sich aus ersten Ergebnissen von Serum Gastrin Kontrollen mit großer Wahrscheinlichkeit schließen (HOLLE, CREUTZFELDT, 1972).

2. Anatomie des Vagus und seine physiologische Bedeutung für die Magensekretion

Der Vagus bezieht seine parasymphathischen Fasern aus dem dorsalen Vagus-kern. Etwa ab der Mitte des Oesophagus bildet er ein Geflecht mit den sympathischen Fasern. Nach Abgabe der Nervi recurrentes und der vagalen Äste zum Plexus pulmonalis teilt er sich auf in einen vorderen und in einen hinteren Plexus oesophagicus. Oberhalb des Hiatus oesophagicus des Zwerchfells tritt das Nervenengeflecht zu zwei oder mehreren Truncinervi vagi zusammen, die ventral und dorsal jeweils rechts des kaudalen intrathorakalen bzw. intraabdominellen Oesophagus zu liegen kommen.

Auf Grund der Magendrehung erhält der Truncus anterior nervi vagi seine Anteile vorwiegend aus dem linken Vagus und der Truncus posterior nervi vagi vorwiegend aus dem rechten Vagus. Es finden sich jedoch zahlreiche anatomische Varianten der Vagusaufteilung im Bereich des Hiatus phrenicus und am Magen (Bild 3 aus LÖWENECK 1967: Vagusaufteilung am Magen).

Aus dem Truncus anterior bzw. posterior nervi vagi gehen folgende Äste ab:

- Rami gastrici
- Rami pylorici
- Rami antrales
- Rami hepatici
- Rami coeliaci

Die Rami gastrici, die zum Antrum führen, haben spezifisch andere Funktion als die Äste zu Fundus und Corpus (HOLLE 1970).

Aus dem Truncus anterior bildet sich der Plexus gastricus ventralis, von dem die Rami gastrici längs der kleinen Kurvatur verlaufen und die vordere Magenwand bis zum Pylorus versorgen. Die Äste zum Antrum, dem Pylorus und der Leber verlaufen im kleinen Netz nach rechts, schließlich kaudal zum Antrum und zum Pylorus und rückläufig als Rami anastomotici zur Leber. Die Äste aus dem Truncus posterior verlaufen im hinteren Blatt des kleinen Netzes und teilen sich ähnlich auf.

Hier befindet sich ein Plexus gastricus posterior, der mit dem Plexus anterior vielfältig anastomosiert und ein pericardiales Geflecht bildet, das die Cardia netzartig umkleidet. Die Äste zum Antrum, dem Pylorus und der Leber verlau-

fen analog. Zusätzlich findet sich noch ein Strang von erheblichem Kaliber - der Ramus coeliacus - zum Ganglion coeliacum und der Nervus jejunalis (ELZE) für die Darmversorgung bis zum Cannon-Böhm'schen Punkt.

Physiologische Erkenntnisse

In einer Synopsis von Einzelergebnissen verschiedener Arbeiten zeigte HOLLE 1968 die Abhängigkeit der Gesamtregulation der Magensekretion von einem Reglermechanismus im Sinne eines biologischen Reglerkreises der Kybernetik (R. WAGNER) (Bild 2).

Im Reglerkreis vermittelt die extragastrale und intramurale Vagusinnervation des Magens die Regelungsreflexe (Bild 4).

Füllungs- und Entleerungszustand des intakten Antrum wirken neben der Acidität als Regelgrößen. Sie zeigen die Abhängigkeit der Sekretion von der Antrummotilität (KLEMPA, HOLLE). Das Antrum ist neben einer Gastrinproduktionsstätte auch Träger der Reflexempfänger und -auslöser, und als solches in einen Regelkreis eingeschaltet, in dem es als Triggerzone wirkt. Der Regler ist im vorderen Hypothalamus lokalisiert (CUSHING 1932, LEONARD 1962-1964). Wichtigste Regelimpulse sind Acetylcholin und Gastrin (GROSSMAN, GÜRTNER).

Acetylcholin ist an der Vermittlung des stimulierenden Einflusses des Vagus auf die HCl-produzierenden Zellen des Fundus beteiligt.

Ob Histamin der letzte Mediator ist (LORENZ 1969), wird neuerdings wieder bezweifelt (ANDERSSON).

Auch die Aufgabe der afferenten Vagusfasern und die Faktoren der Gastrinhemmung sind noch nicht ganz klar. Gesichert ist die Wirkung eines duodenalen Hemmhormons Bulbogastrone (ANDERSSON, UVNÄS 1971).

Daß im Vagus neben efferenten auch afferente Fasern verlaufen, konnte IGGO 1957 nachweisen.

DAVENPORT gelang es zu zeigen, daß 80% der Vagusfasern bei der Katze afferent sind. Über diese Fasern dürften sensible Afferenzen auch aus dem Antrum vermittelt werden.

Die klinische Erfahrung mit der SpV seit 1964 bestätigt die Annahme, daß die Belegzellen von den sekretorischen Vagusanteilen versorgt werden und zum Antrum motorische, vom Antrum aber sensible Fasern verlaufen.

Durch die Schonung der Antruminnervation bei der SpV wird also die Motorik und die Reglerfunktion des Antrum erhalten; sie ist für die physiologische Steuerung der Sekretion des Magens von großer Bedeutung. Die erhöhte Nüchternsekretion bei Ulcus duodeni Patienten wird durch die exakte Denervierung des belegzelltragenden Teils des Magens ausgeschaltet.

Bleibt aber nur ein größerer Ast des Vagus erhalten, so wird die Basalsekretion nur teilweise herabgesetzt, unter Umständen restituiert die Hypersekretion völlig (LEGROS, GRIFFITH 1968).

Daß ligierte Vagusstämme wieder regeneriert werden können, wurde von MURRAY und DRAGSTEDT, sowie GRIFFITH widerlegt.

Auch eine mögliche Hyperplasie der Belegzellen wird nach Vagotomie verhindert. G. HOLLE hat 1971 sogar eine Verringerung der Belegzellzahl und - dichte festgestellt (Kurve J, K).

J.M. PEARL konnte durch Elektrostimulation des vorderen Hypothalamus eine numerische Zellhyperplasie am Magen der Ratte feststellen, die bei Vagotomie unterblieb.

Bezüglich der Korrelation zwischen vagalen und hormonalen Faktoren der Säure- und Gastrinfreisetzung und -hemmung jedoch ist noch manches unklar. Doch sprechen die neuesten Ergebnisse dafür, daß PAWLOW's Erkenntnisse vom Beginn unseres Jahrhunderts im Prinzip richtig sind.

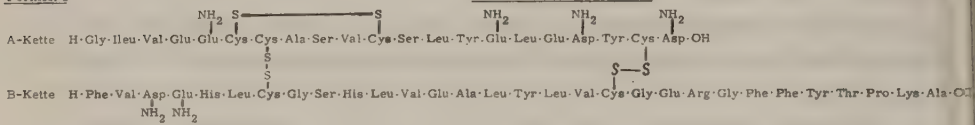
3. Insulin und Vagus

Nach parenteraler Zufuhr senkt Insulin den Blutzucker, indem es für bestimmte Substanzen (z. B. D-Glucose) eine Zunahme der Zellpermeabilität durch physiochemische Strukturänderungen der Zellmembran bewirkt (Bildung von Disulfidbrücken zwischen Zellmembran und Insulin, Formel 3) und deren Verwertung fördert. Diese Eigenschaft führt zu einem Glucoseeinstrom in die peripheren Gewebe und zu dessen schnellen Verbrauch. Ferner reduziert das Insulin die Glucoseabgabe der Leber durch Hemmung der Glycogenolyse und der Gluconeogenese, wodurch der Blutzuckerspiegel sinkt (KARLSON, 1970).

Formel: 3

Primärstruktur des Insulins

Formel: 3



Da das Gehirn keine Reserven an oxidierbaren Kohlehydraten besitzt, und der Gehirnstoffwechsel ebensowenig zur Utilisation von freien Fettsäuren befähigt ist, führt die Senkung des Blutzuckers zu einer Reizung der Gehirnerne; denn die Gehirnzelle ist in ihrer Funktion ausschließlich auf einen konstanten Blutzuckerspiegel angewiesen.

Die langen präganglionären Bahnen des Vagus entspringen im vorderen Hypothalamus, an einer Konvergenzstelle von Einflüssen höherer Gehirnschichten. Sie leiten die durch künstlichen Stress entstandenen Impulse schließlich zur Belegzellmasse, wodurch die Säuresekretion des Magens ausgelöst wird. Es ist dabei schon lange bekannt, daß psychische Erregung oder Streß, sowie eine operativ geschaffene Verletzung am vorderen Hypothalamus zu erhöhter Basalsekretion und typischen Veränderungen an der Magenschleimhaut führen (CUSHING 1932, LEONARD 1954).

Den klinischen Wert dieser Erkenntnis machte HOLLANDER im Jahr 1946 als Erster nutzbar. Er befaßte sich mit den Zusammenhängen zwischen Magensekre-

tion, Vagotomie und Insulinstimulation. Der von ihm beschriebene Insulintest kann präoperativ die Prävalenz der kephalischen Sekretionsphase des Ulcus duodeni-Patienten erklären, postoperativ ist er ein Maßstab für die Reduzierung der cholinergen Potentiale durch die Vagotomie, d.h. er sagt aus, ob eine Vagotomie komplett ist.

Der Insulintest gilt noch immer als einzig zuverlässiger Nachweis der Vollkommenheit einer Vagotomie und wird in der Klinik routinemäßig durchgeführt. Für die Erforschung der kephalischen Phase der Magensekretion ist er unentbehrlich.

Ergänzend wäre noch zu bemerken, daß der Desoxy-D-Glucose Test im Tierversuch als weitere Nachweismethode neben dem Insulintest herangezogen werden kann. Da jedoch sein offenbar wesentlich unterschiedlicherer Wirkungsmechanismus im Vergleich zum Insulin noch nicht ganz geklärt ist, ist die Verwendung von Desoxy-D-Glucose für den Test am Menschen nicht geeignet.

4. Problemstellung

Die vorgelegten Untersuchungen sollten zur Klärung bringen, wie groß die direkt-vagal übertragene Säurebildung nach selektiver proximaler Vagotomie in der Interdigestivphase und nach Stimulation ist. Dafür eignet sich besonders die Insulinstimulation, da sie einen spezifisch vagalen Reiz verursacht.

Diese Aussage ist wichtig, da bei der SpV, wie sie seit 1964 von HOLLE und seinen Mitarbeitern ausgeführt wird, die vagale Innervation des Antrum zum Teil erhalten bleibt. Es wird hier experimentell geklärt, ob die SpV neben ihren Vorzügen hinsichtlich motorischer Funktion auch in der Lage ist, die kephalische Phase zu eliminieren, d.h. ob sie zu den Vagotomieformen gehört, mit denen insulinnegatives Verhalten erreicht werden kann.

Diese Aussage kann getroffen werden, weil die physiologischerweise vorhandene Interrelation der Sekretionsphasen, d.h. von Vagus- und Gastrin bedingten Einflüssen, durch die Präparation der SpV voneinander getrennt werden und die kephalische Phase abgeschaltet werden kann.

Ob dies gelingt, zeigt die Insulintestung. Der Anteil der restierenden gastrischen Phase kann durch Freßversuch erfaßt werden.

II. Methode und Technik

1. Material und Methode

Sieben nach Größe, Alter und Gewicht vergleichbare Schäferhundbastarde wurden zum Experiment herangezogen. Nach einer Vorbereitungszeit in der Isolierung (mit Impfung und Desinfektion) wurden sie in zwei Sitzungen operiert (Abb. 5).

- 1. Hauptmagenfistel und Heidenhainpouch (7 Hunde)
- 2a. Selektive proximale Vagotomie (SpV) (6 Hunde)
- 2b. Probelaпарatomie - Kontrollversuch (1 Hund)

Alle sieben Hunde überstanden komplikationslos sämtliche Operationen. Sie befanden sich in gutem Allgemeinzustand und erbrachten im Versuch ein klares Sekret. Jeder Hund wurde einer vollständigen Testserie unterzogen, die aus 10 Insulinversuchen vor und nach SpV bestand.

Nach Abschluß aller Tests wurde bei jedem noch eine Serie von 2 Gastrinversuchen vor und nach SpV durchgeführt. Hunde mit inkompletten Serien wurden von der Statistik ausgeschlossen.

Die Tiere wurden in getrennten, beheizbaren Käfigen in ein und dem selben Stall gehalten. Sie wurden täglich zwischen 18 und 20 Uhr gefüttert, konnten aber den ganzen Tag Wasser trinken.

Mindestens 18 Stunden vor jeder Operation mußten die Tiere fasten, hatten jedoch Wasser ad libitum zur Verfügung. Mit allen Tieren wurden zuvor Tests zur Gewöhnung an den Pawlowstall durchgeführt, die nicht gewertet wurden.

2. Technik der ersten Operation

Die Tiere wurden mit Combilen⁺) in üblicher Dosierung prämediziert. Die Narkose wurde mit einer intravenösen Dauerinfusion aufrecht erhalten. Die Infusion

⁺)Combilen = Phenothiazinabkömmling, der das Stammhirn hemmt und in der Peripherie die allgemeine Reflexerregbarkeit senkt.

Dos.: 0,02 ml/kg Combilen + 0,1 ml/kg Polamivet i.m.

setzte sich aus Polamivet⁺⁾ in 5%iger Lävuloselösung zusammen. Eine Intubationsnarkose mit Inhalationsnarkotica erübrigte sich folglich.

Durch einen ausreichenden Mittellinienschnitt wurde eine vollständige Freilegung und Exploration aller Abdominalorgane gewährleistet. Mit einem modifizierten Kirschnerahmen⁺⁺⁾ wurde eine ausreichende Bauchdeckensperre erreicht.

Alle Hunde wurden mit einem denervierten Heidenhain Nebenmagen - in üblicher Weise angelegt - versehen (HEIDENHAIN 1879). Der Hauptmagen blieb dabei innerviert. Neben- und Hauptmagen wurden mit einer modifizierten Harkins-Nyhus Kanüle nach außen gefistelt. Der Nebenmagen faßt ca. 25 ml.

Im Hauptmagen kam die Kanüle proximal der Pylorusdrüsen nächst der großen Kurvatur zu liegen, um einen vollständigen Abfluß des Magensekrets zu erreichen (siehe Abb. 5/1+2). Nach schwacher Histaminstimulation wurde der Sitz des Pouches intraoperativ durch betupfen der Mucosa mit Kongorotlösung (0,3% steril) kontrolliert. Kongorot schlägt als p^H-Farbstoff-Indikator bei einem pH 3 ins Blauschwarze um.

Nach sorgfältigem schichtweisen Verschluß der Bauchdecke wurden die Tiere in den vorgewärmten Stall gelegt und drei Tage parenteral ernährt. Postoperative Wundversorgung und antibiotische Therapie waren selbstverständlich.

Frühestens nach drei Wochen konnten die Sekretionsversuche anlaufen. Alle Tiere, die kein wasserklares Magensekret aufwiesen oder deren Sekret mit Sediment verunreinigt war, wurden aus der Serie ausgeschlossen.

Bei den übrigen Tieren wurde in Kurznarkose ein Katheter in die Vena jugularis gelegt, der subcutan in die Nackenhaut implantiert wurde.

Anschließend wurden die Sekretionsversuche durchgeführt, wobei der letzte Insulintest nicht vor drei Monaten post operationem stattfand.

+) Polamivet = L-Polamidon + atropinartige Substanz.

Dos.: 10,0 ml in 500,0 ml Lävulose 5% bei Bedarf als intravenöse Tropfinfusion

++) Hersteller: Fa. C. Ullrich, Ulm a.d. Donau

3. Sekretionsuntersuchungen

Die Tiere wurden höchsten dreimal in einer Woche getestet. Für die Untersuchungen wurden sie mindestens 18 Stunden nüchtern gehalten. Zu Beginn eines jeden Versuchs wurden die Hunde in gelüftete, in Zimmertemperatur gehaltene Räume gebracht und in Pawlowstände gegurtet. Dort verschliefen sie meist die Versuchszeit.

Wenn nach der Spülung von Haupt- und Nebennagen die über dreißig Minuten gemessene Basalsekretion mit 1,0 ml Volumen einen pH-Wert größer 5 nicht überschritt, wurde ein Sekretionsversuch begonnen.

Zur Erzeugung der Hypoglykämie wurde nicht modifiziertes Insulin⁺⁾ verwendet, das durch seinen schnellen Wirkungsbeginn nach bereits ca. 15-30 Minuten und seine kurze Wirkungsdauer von etwa 2-3 Stunden gekennzeichnet ist.

Aus Haupt- und Nebennagen wurde vier Stunden lang die Magensekretion in viertelstündigen Portionen abgenommen und getrennt nach Volumen und aktuellem pH-Wert⁺⁺⁾ bestimmt. Die Ergebnisse sind in mEq der gesamten titrierbaren Säure angegeben und pro Zeiteinheit graphisch dargestellt.

Während der ersten und zweiten Stunde wurde eine sterile Lösung von 0,8 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht kontinuierlich mit einem Perfusor⁺⁺⁺⁾ über den Venenkatheter appliziert. Wegen der genaueren Applikationsweise war es mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung auf 60,0 ml aufgefüllt worden.

Nach Beendigung des Versuchs wurde den Tieren 10,0 ml einer 10%igen Traubenzuckerlösung infundiert.

Trat während eines Versuchs ein hypoglykämischer Krampfanfall auf, setzte akut eine Magenblutung ein, erbrach sich das Tier oder trat Gallereflux auf, so wurde der Versuch abgebrochen und nicht in der Statistik verwertet.

Die Reizgröße - die Insulinhypoglykämie - wurde durch Blutzuckerbestimmungen kontrolliert. Für diese Messung wurde den Tieren nüchtern, nach dreißig Minu-

+) Altinsulin Hoechst, 1,0 ml = 40 I.E. Insulin

++) pH-Wert Bestimmung mit der Glaselektrode der Fa. Beckmann

+++)

Perfusor der Fa. Gerätebau B. Braun, Melsungen

ten und nach sechzig Minuten von Beginn des Versuchs an gerechnet, Blut abgenommen. Diese Proben wurden in 10%iger Trichloressigsäurelösung von den Proteinen befreit, danach zentrifugiert, dekantiert und im Autoanalyser auf ihren Zuckergehalt untersucht.

Nach Abschluß aller Insulinversuche wurden an jedem Tier je zwei Gastrinteste⁺⁾ vor und nach SpV durchgeführt, um zu zeigen, daß auch nach der SpV noch eine ausreichende Ansprechbarkeit der Belegzellen auf Gastrin bestehen bleibt.

Formel: 1

Menschliches GastrinI

Pyr - Gly - Pro - Trp - Leu - (Glu)₅ - Ala -

Tyr - Gly - Trp - Met - Asp - Phe - NH₂

Formel: 2

15-Leucin-HumangastrinI

Pyr - Gly - Pro - Trp - Leu - (Glu)₅ - Ala -

Tyr - Gly - Trp - Leu - Asp - Phe - NH₂

4. Technik der zweiten Operation = Selektive proximale Vagotomie (SpV)

An denselben Tieren wurde - gleich der ersten Sitzung - die Narkose und Exploration der Abdominalorgane vorgenommen. Die SpV wurde in derselben Art und Weise wie beim Menschen seit dem Jahre 1964 durchgeführt.

In der Serosaschicht über dem abdominellen Teil des Oesophagus wurden die zum Magenfundus und Corpus ziehenden Gefäß- und Nervelemente zwischen zwei Seidenligaturen durchtrennt.

Anschließend wurde der terminale Oesophagus in seinem präcardialen Verlauf ringsum bis auf die Muskularisschicht skelettiert.

⁺⁾ Humangastrin I = 15-Leucin-Humangastrin I, synthetisiert im Max-Planck Institut für Eiweiß- und Lederforschung, Abt. für Peptidchemie, München; Leiter: Priv.Do. Dr. E. Wünsch

Dos.: 2 Mikrogramm pro kg Körpergewicht in 2 Stunden
Vgl. Formel 1 und 2

Besondere Bedeutung findet hierbei die Präparation des dort leichter aberrierende Vagusäste übersehen werden können. Weiterhin war speziell beim Hund bei der Präparation der Zwerchfellumschlagfalte Vorsicht geboten. Denn nur eine kleine Öffnung an dieser Stelle führt beim Hund zu einem beidseitigen Pneumothorax, der erst nach Stunden klinisch in voller Form erkannt werden kann und dann meist zum Exitus führt.

Die Dissektion der vagalen Nervenfasern erfolgte vom Cardiabereich in kranio-kaudaler Richtung bis zum "crow foot", wo die Gefäße und Nerven krähenfußartig in die Magenwand einstrahlen. Dabei gelang stets die Schonung des im vorderen Blatt des Omentum minus verlaufenden Ramus anterior nervi vagi - des Nerven von Latarjet - zum Antrum. Desgleichen konnte der hintere Nervus Latarjet bei der Präparation des hinteren Omentumblattes erhalten bleiben. Wegen der besseren dorsalen Übersicht der Innervationsverhältnisse mußte der Zugang von der großen Kurvatur des Magens her mit Eröffnung der Bursa geschaffen werden.

Durch eine intraoperative Leukomethylenblaufärbung (LEE 1969), durch die die subserös weiter verlaufenden Nerven angefärbt und ausgeschaltet werden können, wird die Sicherheit der Technik der Vagotomie verstärkt (Dissertation ROSENBAUM 1973).

Die postoperative Versorgung und die Sekretionsteste wurden wie bei der ersten Sitzung durchgeführt.

Die Ermittlung der Säurewerte in mEq wurde nach der von MOORE und SCARLATA 1965 angegebenen Methode aus Volumen und aktuellem pH-Wert errechnet.

Um die Wirkung der Vagotomie besser erkennen zu können, und dabei alle Nebenwirkungen ausschließen zu können, wurde an einem Tier an Stelle der zweiten Sitzung eine Probelaparatomie durchgeführt.

III. Ergebnisse

1. Sekretionstests mit Insulin

Die vorliegende Präparation eignet sich für die Beurteilung der Ausschaltung der kephalischen Phase. Deshalb läßt sich auf Grund dieser Experimente eine zuverlässige Aussage über den Wert der SpV erzielen.

Durch die Stimulation mit Insulin wird die direkt-vagale und die direkt-vagal antrale Sekretion vor SpV ausgelöst. Die Höhe des Säurebetrags nach der Vagotomie gibt die Größe der vagal-antralen Sekretion an.

Die Sekretionstests sind tabellarisch und graphisch in den Kurven A - C, sowie den Tabellen I - V dargestellt.

a. Sekretion aus dem Nebenanagen

Sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Operation war keine Säuresekretion aus dem Nebenanagen meßbar, unabhängig davon, ob jede Hauptmagenfistel geöffnet oder geschlossen war.

Jedenfalls war die Sekretion nicht erheblicher, als es die Basalsekretion eines denervierten Nebenanagens ist (0,1 ml bei pH von 5 - 6).

b. Sekretion aus dem Hauptmagen

Bei nicht vagotomiertem Hauptmagen fand sich ausnahmslos bei allen Tieren nach der Insulinstimulation über zwei Stunden ein Anstieg des Volumens und ein Abfall des pH-Wertes. Nach 45 - 75 Minuten erreichte die Sekretion ihren Höhepunkt und blieb bis zum Absetzen des Insulins relativ konstant, um nach beendeter Stimulation mit bestimmter Regelmäßigkeit innerhalb von zwei bis drei Stunden auf die Basalwerte abzufallen.

Dieses Kurvenbild zeigt sich sowohl bei der Volumenmessung, als auch beim pH-Wert und der mEq Messung in gleicher Weise. Der mittlere Säureausstoß betrug 1,676 mEq/15 min., der mittlere pH-Wert lag bei 1,17, der mittlere Volumenwert bei 17,8 ml/ 15 min. .

Nach der SpV verläuft die Stimulationskurve gleichmäßig über 4 Stunden im Nullbereich. Hierbei lagen die Werte für die mEq in der Größenordnung von 0,0.

Der mittlere Säureausstoß betrug 0,016 mEq/ 15 min., der mittlere pH-Wert lag bei 3,40, der mittlere Volumenwert bei 4,50 ml/ 15 min.

Besonders eindrucksvoll ist die Gegenüberstellung in der Tabelle Nr. I, in der die Werte des vagal intakten Magens mit 100% angesetzt wurden, und die Werte des selektiv proximal vagotomierten Magens dazu in Relation gebracht wurden. Dabei kann gezeigt werden, daß bei maximaler Stimulation die Werte des Säureausstoßes nach SpV bei etwa 1% der Kontrollwerte vor SpV liegen. Der Prozentualwert für das Volumen liegt nach SpV bei etwa 25% der Werte vor SpV.

Im gleichen Schema finden sich die Ergebnisse der Signifikanzberechnung. Hier kann bei einem Wert $p = 0,05$ von einem signifikanten Unterschied der Mittelwerte gesprochen werden. Man erkennt, daß alle Werte hoch signifikant sind.

Auf der Kurve D kann man an der Steigung der Geraden den Abfall der Sekretion nach SpV gut erkennen. Hier wurde jeweils der Mittelwert für Volumen und mEq vor und nach SpV graphisch gezeigt.

In Kurve E_1 wird die mittlere Sekretionsmenge vor SpV aus allen Versuchen für jeden Hund einzeln - einschließlich des Kontrollhundes - dargestellt. Dabei wird die dichte Streuung der Mittelwerte erkennbar.

Kurve E_2 zeigt dieselbe Situation nach SpV. Hier zeigen die Hunde $H_1 - H_6$ eine gleichmäßig flache Kurve, während sich die Kurve des Kontrollhundes deutlich mit dem gleichen Kurvenbild wie vor der SpV abhebt.

Kurve $F_{1/2}$ stellt die Mittelwerte des Säureausstoßes in mEq wiederum für jeden Hund getrennt - vor bzw. nach SpV - dar. In F_2 liegen die Werte so dicht, daß sie trotz des verfeinerten Maßstabs für alle Hunde graphisch nur als eine nahe dem Nullpunkt laufende Linie darstellbar sind. Auch hier tritt wiederum die Kurve des Kontrollhundes (H_K) deutlich als eine dem prä SpV ähnlichen Wert hervor.

In Kurve G sind nochmals sämtliche Mittelwerte für die Magensekretionsmenge und den Säureausstoß vor und nach SpV für jeden Hund in einer eigenen Darstellung gezeichnet, wobei zu jedem Einzelwert die mittlere Streubreite eingetragen ist.

c. Sekretion am Kontrolltier

Nach der Probelaparatomie zeigt das Kontrolltier keine Veränderungen der Sekretionswerte, d.h. es behielt seine den übrigen Tieren vor SpV vergleichbaren Ergebnisse bei. Somit ist eine durch die Operation verursachte Erschöpfung der Belegzellen auszuschließen.

2. Sekretionsteste mit Gastrin

Die nach Abschluß aller Insulinteste vor und nach SpV durchgeführten Gastrinuntersuchungen zeigten einen ähnlichen Sekretionsabfall nach SpV, wie er in den Untersuchungen von KONZ und HOLLE 1971 gefunden wurde (84,5% Reduktion der gastrinstimulierten Sekretion nach SpV, E. LEIMER Dissertation in Bearbeitung, Tab. VI, Kurve H, L).

In Kurve L ist eine Verminderung der Sekretion nach SpV um 77,9% der Säure und 68,8% des Volumens auf Stimulation mit 15-Leucin-Humangastrin I erkennbar.

Mit den Gastrintesten konnte gezeigt werden, daß der Magen nach SpV übermäßige gastrische Reize ausschaltet, jedoch eine verminderte, aber noch ausreichende Sekretion auf Gastrinstimulation unterhalten kann, also auch die physiologische gastrische Gastrinliberation beantworten kann und eine ausreichende Digestion gewährleistet.

3. Blutzuckerwerte

Die Bestimmung des Blutzuckers ergab bei allen Tieren eine ähnliche Verlaufskurve:

Nüchtern:	60 - 90 mg%
nach 30':	31 - 39 mg%
nach 60':	17 - 22 mg%

4. Statistik

Die statistische Überprüfung erfolgte durch Herrn Dr. M. Sommer, TU München, Arcisstraße - Abteilung: Mathematik.

Die Berechnungen wurden im Leibnitz Rechenzentrum in München auf einer TR 4 - Rechenanlage ermittelt.

a. Auswertung einer Meßreihe

Für jeden Hund getrennt und alle Hunde zusammen wurde je ein Mittelwert mit Varianz pro 15 Min. für Volumen und Säuremenge aus je n Versuchen bestimmt.

Zu dieser Berechnung wurde die Gauß'sche Fehlertheorie, sowie die Gesetze der Wahrscheinlichkeitsrechnung zu Grunde gelegt (B.L. van der WAERDEN, Mathematical Statistics 1969).

Gauß unterscheidet in seiner "Theory of errors" einen sog. zufälligen Fehler - "random error", der während eines Versuchs auftreten kann und als rein willkürlich angesehen werden kann, von einem "systematic error", der periodisch auftritt und unter Umständen auf der Meßmethode beruht. In der Statistik ist jedoch nur der "random error" von Bedeutung.

GAUSS nannte die Standardabweichung den "mean error" - mittlerer Fehler - innerhalb einer Meßreihe" er wird auch "standard error" genannt und kann durch mehrere gleich angeordnete Versuche verkleinert werden. Die Standardabweichung nennt man auch Varianz V .

Man nimmt an n unabhängige Versuche mit den zufälligen Ergebnissen $x_1, \dots, x_n$ zu haben.

In der Wahrscheinlichkeitstheorie sind $x_1, \dots, x_n$ unabhängige, zufällig entstandene Variable, die alle die selbe Verteilungsfunktion $F(t)$ haben. Nun bildet man das arithmetische Mittel

$$(1) \quad M = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n) = \frac{1}{n} x_1 + \frac{1}{n} x_2 + \dots + \frac{1}{n} x_n$$

Die Varianz der Einzelmessungen wird dabei nach

$$(2) \quad V_E = \frac{1}{n-1} \left[(x_1 - M)^2 + (x_2 - M)^2 + \dots + (x_n - M)^2 \right]$$

berechnet.

Die Varianz von M ergibt sich aus der Formel

$$(3) \quad V_M^2 = \frac{V_E}{n}$$

Bei großem n ist die Standardabweichung kleiner, als die des Einzelwertes x_1 . Deshalb kann die Varianz des Mittelwertes V_M höchstens eine Größenordnung von

$$(4) \quad V_M = \frac{V_E}{\sqrt{n}}$$

haben.

Je größer n ist, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Annäherung.

Die Varianz kann durch die "Sheppard Correction of Probable Error" auch mit dem Ausdruck

$$V_M = \frac{1}{n} V_E$$

dargestellt werden.

Ist M bekannt, so kann man das Resultat von n Messungen in der Form

$$M \pm F$$

angeben, wobei sich F nach der Formel

$$F = \sqrt{V_M}$$

bei bekanntem V_M errechnet.

b. Vergleich zweier Mittelwerte

Für jeden Hund getrennt und schließlich alle Hunde zusammen wurden aus n Versuchen die Werte je Viertelstunde von Volumen und Säuremenge vor und nach SpV verglichen.

Zur Berechnung der Signifikanz zweier Mittelwerte wurde wiederum die Gauß'sche Fehlertheorie angewendet.

Gegeben seien zwei Meßreihen mit N_1 und N_2 Versuchen. Die Mittelwerte M_1 und M_2 seien nach Formel (1) berechnet, aus (2) haben sich die Varianzen der Einzelmessungen V_{E1} und V_{E2} ergeben.

Der Wert der Testgröße T errechnet sich aus der Gauß'schen Fehlertheorie mit den Formeln

$$(5) \quad S^2 = \frac{(N_1 - 1) V_{E1} + (N_2 - 1) V_{E2}}{N_1 + N_2 - 2}$$

$$(6) \quad S^2 = \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}$$

$$(7) \quad T = \frac{(M_1 - M_2)}{S}$$

Mit Hilfe dieser Testgröße erhält man eine Testvorschrift, die t-Verteilung

nach STUDENT genannt wird (STUDENT's t-Test).

Mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit p ($p = 0,05$) wird ein Wert T_F als kritischer Wert bestimmt, der der Bedingung genügt, Wahrscheinlichkeit von p zu sein, wobei dieser kritische Wert T_F einer Zufallsgröße T_V identisch sein muß. T_V genügt einer Student'schen t Verteilung mit V Freiheitsgraden, wobei $V = N_1 + N_2 - 2$ gilt.

Die Testvorschrift für das Berechnungsprogramm lautet:

a. Die Hypothese "beide Mittelwerte sind gleich" ist zu verwerfen, wenn $T > T_F$ gilt.

b. Wenn $T \leq T_F$ gilt, sind die Abweichungen der Mittelwerte als zufällig zu interpretieren.

Ist man sicher, daß für beide Mittelwerte entweder $M_1 = M_2$ oder $M_1 > M_2$ bzw. $M_1 < M_2$ gilt, dann ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Hypothese $M_1 = M_2$ irrtümlich verworfen wurde, gleich p . (einseitiger Test)

Ist man nicht von einer solchen zusätzlichen Annahme überzeugt, dann ist diese Wahrscheinlichkeit gleich $2p$ (zweiseitiger Test).

Voraussetzung für diesen Test ist, daß die wahren Verteilungen der Zufallsgrößen, die dem Mittelwert zu Grunde liegen, nicht all zu sehr von der Normalität abweichen, und die Streuungen gleich sind.

Daneben müssen vor allem die Werte unabhängig voneinander sein.

c. Beim STUDENT t-Test wird der Wert der Testgröße T ermittelt und anschließend die Zahl der Freiheitsgrade berechnet, sowie die kleinste Wahrscheinlichkeit p gefunden, sodaß $T > T_F(p, V)$ gilt.

War eine derartige Suche nicht sinnvoll, weil die Mittelwerte entweder zu ähnlich oder völlig verschieden waren, so erfolgten entsprechende Ausdrücke.

Das Programm wurde mit Hilfe von Daten getestet, die in dem Buch von van der WAERDEN angegeben sind; die dort errechneten Ergebnisse stimmen mit denen des Programms überein.

IV. Diskussion

Schon 1895 wurde von PAWLOW und SCHUMOV-SIMANOVSKI gezeigt, daß der Vagusnerv direkte Sekretionsimpulse an die Belegzellen der Magenschleimhaut überträgt. An scheingefütterten Hunden fanden sie eine große Sekretionsleistung, die nach bilateraler Vagotomie ausblieb.

Im Jahre 1915 vermuteten SCHUR und PLASCHKES, daß der Vagus Gastrin ausschütten könne.

1923 stellte SMIDT fest, daß eine abgeschwächte Sekretion nach einer Antrumresektion bestehen bleibt. Er nahm an, daß diese Sekretion der Größe der kephalen Phase entspricht.

1933 beobachtete dann STRAATEN an Hunden und 1942 UVNÄS an Katzen, daß während der kephalen Phase der Magensekretion eine vagal-antrale Gastrinfreisetzung stattfindet, solange das gesamte System intakt ist. Beide hatten eine Verminderung der Sekretionsleistung festgestellt, wenn sie das Antrum verletzten oder entfernt hatten.

UVNÄS erklärte diese Erscheinung mit der Existenz einer direkten Verbindung der Nervenfasern zu den Gastrin produzierenden Zellen oder zum Gastrinliberatorsystem, was freilich nur zutreffen kann, solange das Antrum mit einem mindestens kleinen Teil belassen wurde, der innerviert blieb.

STRAATEN vermutete eine Mitwirkung der Pylorusregion des Magens bei der sekretorischen Aktivität der Vagusfasern.

BABKIN und SCHACTER, die 1944 die Versuche UVNÄS konsequent wiederholt hatten, konnten dessen Ergebnisse jedoch nicht bestätigen. Sie fanden im Gegensatz zu UVNÄS nach Antrektomie auf Scheinfütterung eine in Volumen und Säure normale Magensekretion.

LINDE bearbeitete 1950 und 1954 diese Frage in einer UVNÄS ähnlichen Methode und kam zu der Ansicht, daß die sekretorische Leistung des Vagus von der Mithilfe der Pylorusregion abhängig ist, obgleich er bei Tieren, deren Antrum entfernt war, eine gewisse Sekretion fand, die nur durch Vagotomie aufzuheben war.

DRAGSTEDT und seine Mitarbeiter konnten 1951 nach Vagotomie und Antrektomie eine 90%ige Verminderung der Sekretion des Magens auf Fütterungsreiz feststellen, während bei Transplantation des Antrums in das Duodenum - unabhängig davon, ob es noch innerviert blieb - eine acht bis vierzehnfache, bei Transplantation in das Colon gar zehn bis zwanzigfache Steigerung der Sekretion des komplett denervierten Magens zu finden war. Sie schlossen daraus, daß die Stimulation der Magensekretion durch Nahrung ausschließlich vom Antrum vermittelt wird. In einer Arbeit aus dem Jahre 1952 untersuchten sie den Zusammenhang zwischen Antrum und vagaler Sekretion. Sie fanden bei Patienten nach Antrektomie das Sistieren der Hypersekretion, das nur durch Vagotomie aufzuheben war. Im Tierexperiment senkte die Antrektomie die vagale Sekretion "no more than could be accounted for by the removal of a few acid secreting glands along with the excised antrum" - um 23% -, während die Vagotomie die Sekretion um 70% senken konnte. Sie schlossen daraus, daß ein intaktes Antrum mit Gastrinliberatorsystem nicht für die sekretorische Funktion des Vagus nötig ist.

Jedoch fanden sie Unterschiede in der Sekretion nach Antrektomie, je nach Wahl der Methode. Während die 24 Stunden Sekretion um 23% vermindert wurde, wurde die Insulin stimulierte Sekretion um 41% gesenkt. Dies veranlaßte sie eine gewisse Erleichterung der vagalen Sekretion durch das Antrum anzunehmen.

In ähnlicher Weise äußerten sich LANGLOIS und GROSSMAN 1950, PEVSNER und GROSSMANN 1955 und OBERHELMAN 1956 und 1957.

JEMERIN und HOLLANDER hatten schon 1943 gleiche Ergebnisse erzielt, als ihre Hunde nach Insulinhypoglykämie und Speisemonstration aus dem Heidenhainpouch keine Sekretion brachten.

Ebenso wie später JANOWITZ und HOLLANDER, die aus Heidenhainpouches nach vagaler Stimulation keine Sekretion wahrnahmen, folgerten sie, daß vagale Stimulation kein Gastrin freisetzen kann.

In den Jahren 1953 und 1954 konnten BURSTALL und SCHOFIELD aus dem Heidenhainpouch bei Hunden mit innerviertem Hauptmagen mit einer differenzierteren Methode auf vagale Stimulation eine zwar physiologisch unbedeutende, aber doch signifikant definierbare Säuresekretion finden, die nach Antrektomie fehlte. Aufregung, Zeigen von Speisen, sowie Scheinfütterung waren effektiver als Insulinhypoglykämie. Die Sekretionshöhe war aber so gering, daß sie eine

Hemmung der Gastrinliberation annehmen.

Schon 1904 hatte SOKOLOV an Mägen, in die er Salzsäure instilliert hatte, eine Hemmung der Sekretion gefunden.

OBERHELMAN 1952, WOODWARD 1950 und 1954, sowie SCHOFIELD 1966 machten das Antrum dafür verantwortlich, daß die Gastrinliberation gehemmt wird, wenn es von Säure benetzt wird und damit ein pH von 3,5 unterschritten wird.

Die von JORDAN und SAND aufgestellte Theorie eines antralen Hemmhormons wurde 1958 von LONGHI widerlegt.

Erst 1972 konnte die Existenz eines Hemmhormons Bulbogastrone von ANDERSSON bewiesen werden. Sein Herkunftsort ist der Bulbus duodeni.

Während der kephalischen Phase produziert der leere Magen schnell große Mengen an ungepuffter Säure und hemmt damit über das Antrum die Gastrinliberation (JOHNSON 1960).

Um diesen Hemmechanismus für die vagale Gastrinfreisetzung auszuschalten, isolierten PE THEIN und SCHOFIELD 1959 das innervierte Antrum als Nebemagen. Zur Kontrolle legten sie an einer Tiergruppe zusätzlich noch einen Heidenhainpouch, bei einer zweiten Gruppe noch einen, in die muskuläre Bauchhaut transplantierten Pouch an. Sie fanden bei Scheinfütterungsstimulation aus Heidenhainpouch und transplantiertem Pouch sauren Magensaft in größerer Menge als 1953 BURSTALL. Diese Sekretion unterblieb immer, wenn der Antrumpouch denerviert wurde. Bei Instillation von Salzsäure in den Antrumpouch fiel die Sekretion auf Werte ab, wie sie 1953 von BURSTALL gefunden worden sind. In diesen Ergebnissen sahen sie die Bestätigung, daß über das Antrum eine vagale Gastrinfreisetzung möglich ist.

LIM (Antroneurolyse 1951), FORREST (1956), OBERHELMAN, ROBERTSON und WOODWARD (1957), CHAPMAN und NYHUS (1960) und GROSSMAN (1963, Bild 6) kamen zu ähnlichen Resultaten.

Eine vagal-antrale Interrelation besteht demnach, solange als das Antrum innerviert ist. Was geschieht nun, wenn nicht der distale, sondern der proximale Magen dennerviert wird?

Aus den obigen Beobachtungen und eigenen Erfahrungen an Fundektomien entwarf HOLLE 1968 ein Modell eines Reglerkreises der Magensekretion und Motilität (Bild 2).

HOLLE's wichtigsten Erkenntnisse lauten:

1. Die Fundektomie (= proximale Magensektion) ist zugleich das Modell einer proximalen Magendenervierung.
2. Eine proximale Denervierung führt zu insulinnegativen Verhalten. Solche Mägen bleiben aber fütterungspositiv.
3. Dieses Phänomen schrieb HOLLE zunächst der vagal-antralen Gastrinliberierung zu. Es kommt aber der Faktor der Distension = Motilität entscheidend dazu; denn proximale Denervierung führt zu zunehmenden Motilitätsverlust, je weiter die Denervierung von kranial nach kaudal vorrückt. Die entscheidende Motilitätseinbuße muß der Durchschneidung des antralen Grenzastes zugeschrieben werden.
4. Demnach vermittelt die proximale Innervation vorwiegend andere (sekretorische) Reflexqualitäten als die distale (motorische).
5. Selektive proximale Denervierung genügt zwar, um insulinnegatives Sekretionsverhalten zu erreichen, die Belegzelle bleibt aber ansprechbar auf Gastrin.
6. Eine selektive proximale Vagotomie ist daher eine spezielle Präparation zur Abtrennung und Ausschaltung der kephalischen Sekretionsphase. Sie hebt die vagal-antrale sekretorische Interrelation weitgehend auf. Zurück bleibt im wesentlichen nur die gastrische Phase, welche von der Motilität des Antrum (Distension) und dem auf die Antrummucosa einwirkenden pH-Wert gesteuert wird. Da SpV ein pH-Milieu um 3,5 und darüber herstellt, wird durch ständigen "feed back effect" die Gastrinliberierung angeregt und ein Anstieg des Serum Gastrin Spiegels die Folge sein. Dies konnten HOLLE und CREUTZFELDT 1972 in ersten Versuchen zeigen. Eine zu hohe gastrische Sekretion mit unter Umständen ulcerogener Wirkung ist zu befürchten. Reduktion dieses unerwünschten Effektes ist chirurgisch nur durch erleichterte Magenentleerung (= Pyloroplastik) oder hormonell durch Zufuhr künstlicher Gastrinhemmstoffe (= GIP) oder durch Substitution von Salzsäure denkbar. An dieser Stelle steht die aktuelle Forschung der GI-Hormone. In der vorliegenden Arbeit ging es lediglich darum das Ausmaß der kephalischen Ausschaltung durch SpV zu untersuchen.
7. Die Möglichkeit der präparatorischen Trennung der kephalischen von

der gastrischen Phase hat wesentliche klinische und theoretische Bedeutung.

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß eine selektive proximale Vagotomie die insulinstimulierte Sekretion des Hauptmagens auf kaum meßbare Werte reduziert, und daß aus dem Heidenhainpouch weder vor SpV, noch danach Säuresekretion zu messen ist.

Die direkt vagal-antral ausgelöste Gastrinfreisetzung ist verschwindend gering. Sie liegt bei 1% der Werte vor SpV und kann daher in praxi vernachlässigt werden.

Durch klinische Erfahrungen an selektiv proximal vagotomierten Patienten wird diese Tatsache weiter bestätigt.

Eine vagal-antrale Gastrinfreisetzung besteht also nur solange, als das System ganz oder teilweise intakt ist, d.h. solange Belegzellen von sekretorischen Fasern erreicht werden. Nach SpV wird die Gastrinfreisetzung nur noch von den antralen Regelgrößen pH und Distension, aber nicht mehr direkt vagal geregelt.

Dieses Ergebnis wird durch parallel geführte Versuche aus der Klinik untermauert (SCHÖNEICH, Dissertation in Bearbeitung), wonach auch eine Scheinfütterung nach SpV keine Sekretion aus einem Pawlowpouch erbringt.

Die SpV ist demnach eine komplette Vagotomie; nach HOLLE's Beobachtungen sogar die leistungsfähigste Vagotomieform.

Obwohl sich die vorliegende Versuchsanordnung nicht dazu eignet die definierte Größe der vagal-antralen Gastrinfreisetzung festzustellen, so gibt sie doch verläßlich Auskunft, daß die direkt vagal-antral ausgelöste Gastrinliberation nach SpV bedeutungslos geworden ist und daß die SpV für die klinische Chirurgie wegen ihrer Effektivität geeignet ist.

Eine weitere Bestätigung liefert das Experiment von KEMP und DRAGSTEDT. 1968 berichteten sie, daß hauptmagengefistelte Hunde nach Antrumdenervation auf Insulinhypoglykämie unverändert Säure sezernierten; d.h. alleinige Antrumdenervation beeinflußt die insulinstimulierte Magensekretion nicht.

Ähnlich liegt das Ergebnis der Untersuchung von OLBE aus dem Jahre 1966; er zeigte an Pawlowhunden mit innerviertem Antrumpouch, daß sich die insulinstimulierte Säuresekretion aus dem Pouch durch Antrektomie nicht verändern läßt.

Verglichen mit den Resultaten nach SpV bedeutet dies, daß der proximal komplett denervierte Magen insulinnegativ wird, während der distal denervierte Magen keine Änderung hinsichtlich der durch Insulinhypoglykämie meßbaren cholinergischen Wirksamkeit zeigt.

Zwei verschiedene Voraussetzungen können als Probe auf das Exempel gelten:

1. Direkt vagal kann die Sekretion nur bei intakter vagaler Innervation zum proximalen Magenabschnitt stimuliert werden.
2. Die Innervation zum distalen = antralen Magenteil dient anderen Aufgaben, vorwiegend der motorischen und wahrscheinlich afferenten Reflexübertragung.

Die excessive Säuerung ohne ausreichende Pufferung, die durch übermäßig vagale Nüchternsekretion ausgelöst ist und als ursächlich für die Entstehung des Ulcus duodeni gilt - da Salzsäure jedes Gewebe, so auch die Magenschleimhaut, andaut (DRAGSTEDT 1935 und 1961, VARCO 1941) - wird durch die SpV operativ zuverlässig ausgeschaltet.

Schon 1910 hatte SCHWARZ erklärt: "Ohne Säure kein Ulkus", und damit diesen Zusammenhang bereits empirisch erkannt.

Der relativ einfache Eingriff der SpV ist als kurative Maßnahme bei Ulcus duodeni geeignet. Jedoch darf die Problematik der gastrischen Phase nicht übersehen werden.

Daß SpV und überhaupt Vagotomie allein das Problem der Ulkuschirurgie nicht vollständig zu lösen vermag, hat DRAGSTEDT schon 1951 und seitdem zu unzähligen Malen betont.

HOLLE und CREUTZFELDT haben 1972 erste direkte Beweise beigebracht, daß die Vermutung DRAGSTEDT's sehr wahrscheinlich zutrifft.

Der Grund liegt darin, daß die gastrische Phase der Sekretion intakt bleibt, und daher auf dem Wege über eine reaktiv erhöhte Gastrinproduktion noch eine Säurebildung möglich ist, welche sekundäre Ulcera ventriculi hervorrufen kann.

Da es keine Lösung des Gesamtproblems darstellt, wenn an Stelle eines Ulcus duodeni ein Ulcus ventriculi durch die Operation eingehandelt wird, postuliert HOLLE, daß zu der verbesserten Vagoto-

mietechnik (SpV) die Kombination mit einer Drainageoperation unerlässlich ist und daß auch diese Drainage technisch verbessert, nämlich als form- und funktionsgerechte Pyloroplastik ausgeführt werden muß.

Dann erst ist ein voller kurativer Dauereffekt zu erzielen. (HOLLE 1972 / ein-tausend Fälle von SpV und Pyloroplastik)

Die Frage der Drainage ist aber nicht Gegenstand dieser Arbeit.

V. Zusammenfassung

An sechs Hunden und einem Kontrolltier wurde die insulinstimulierte Magen-sekretion vor und nach selektiver proximaler Vagotomie geprüft.

Bei der SpV werden nur die vagalen Äste zu Cardia, Fundus und Corpus des Magens durchtrennt, die antralen Vagusäste werden jedoch geschont.

Hierbei ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Die direkt-vagale Säurebildung kann durch SpV nahezu völlig ausgeschaltet werden.
2. Die Pouchsekretion stimuliert durch Insulinhypoglykämie und gemessen am Haupt- und Nebenmagensekret, wird nach SpV verschwindend gering oder sistiert vollständig. Daraus muß gefolgert werden, daß auch die direkt-vagal-antrale Gastrinfreisetzung nach SpV minimal ist.
3. Da diese Vagotomieform die Antruminnervation und damit die Motilität intakt läßt, und keine klinisch bedeutsam werdende direkt-vagale oder direkt-vagal-antrale Säurebildung zurückbleibt, ist sie die einzige für die Therapie des Gastro-duodenalulkus zukünftig in Frage kommende Vagotomieform.

VI. Literaturverzeichnis

- Andersson, S. Mechanism of gastrin liberation
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 75, 1969, 235
- Babkin, B.P. Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen
Berlin, 1928, 2. Aufl., Julius Springer Verlag
- Babkin, P.P.,
Schacter, M. The chemical phase of gastric secretion and
the surgery of the stomach
Mc. Gill med.J. 13, 1944, 127-136
- Babkin, B.P. Secretory mechanism of the digestiv glands
New York, Hoeber, 1950
- Bircher, E. Die Behandlung gastrischer Affektionen durch
Eingriffe an Vagus und Sympthicus
Langenbecks Archiv f.klin.Chir. 167, 1931, 463
- Bircher, E. Historisches und Klinisches zur Vagotomie
Helv.Chir.Acta 15, 1948, 356
- Burstall, B.P.,
Schofield, B. Secretory effects of psychic stimulation and
insulin hypoglycemy on Heidenhain gastric
pouches in dogs
J. Physiol. 120, 1953, 383-408
- Burstall, B.P.,
Schofield, B. The effects of pyloric antrectomy on the se-
cretory response of Heidenhain pouches in dogs
to central vagal stimulation
J. Physiol. 123, 1954, 168-186
- Chapman, N.O.,
Nyhus, L.M.,
Harkins, H.N. The mechanism of vagus influence on the hor-
monal phase of gastric acid secretion
Surg. 47, 1960, 722-724
- Chapman, N.O.,
de Vito, R.V. The control of gastrin release
Gastroent. 39, 1960, 582-589
- Chapman, N.O.,
Nyhus, L.M. Applied gastric physiology in Harkins u. Nyhus
"Surgery of the stomach and duodenum"
Boston, Little Brown & Co, 1962

- Cushing, H. Peptic ulcers and the interbrain
Surg. Gynec. Obstet. 55, 1932, 1-33
- Davenport, H.W. Physiology of the digestive tract
Year book: Med. Publ. Inc. Chicago 1966
- Dragstedt, L.R. Some physiological principles involved in the
surgical treatment of gastric and duodenal
ulcer
Ann. Surg. 102, 1935, 563
- Dragstedt, L.R., Supradiaphragmatic section of the vagus nerves
Owens, F.M. in the treatment of duodenal ulcer
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.) 53, 1943,
152-154
- Dragstedt, L.R., Effect of transplantation of antrum of stomach
Woodward, E.R., on gastric secretion in experimental animals
Oberhelman, H.A., Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.) 73, 1950, 676
Storer, E.H., Amer. J. Physiol. 165, 1951, 386
Smith, C.A.
- Dragstedt, L.R., Interrelation between the cephalic and gastric
Oberhelman, H.A., phases of gastric secretion
Woodward, E.R., Amer. J. Physiol. 171, 1952, 7-16
Smith, C.A.
- Dragstedt, L.R. The etiology of gastric and duodenal ulcers
Postgrad. Med. 15, 1954, 99
Gastroent. 30, 1956, 208
Amer. J. Roentgen. 75, 1956, 219
Schweiz. med. Wschr. 86, 1956, 20
- Dragstedt, L.R. The physiology of the gastric antrum
Arch. Surg. 75, 1957, 552-557
- Dragstedt, L.R. Why does not the stomach digest itself?
Amer. Med. Ass. 177, 1961, 758-762
- Dragstedt, L.R. Peptic ulcer: An abnormality in gastric secre-
tion
Amer. J. Surg. 117, 1969, 143

- Grossman, M.I. Gastrin - Proceedings of a conference -
Butterworth Publ.Co. London, 1966
University of California Press, Berkeley and
Los Angeles, 1966
- Grossman, M.I. Gastrin - reminiscence and speculation -
Amer.J.dig.Dis. 11, 1966, 90-96
- Grossman, M.I. Gastrin and its activities (41.Ref.)
Nature (London) 228, 19.Dec.1970, 1147-1150
- Gürtner, Th.,
Kreutzberg, G.W.,
Holle, F. N. vagus und cholinergisches System am Magen
des Menschen
II. Cholinergische Versorgung des menschl.
Magen
Münch.med.Wschr. 109, 1967, 1775
- Harkins, H.N.,
Hooker, D.H. Vagotomy for peptic ulcer - experimental and
clinical studies,
Surg. 22, 1947, 239
- Harkins, H.N. A combined physiologic operation for peptic ul-
cer (partial distal gastrectomy, vagotomy and
gastroduodenostomy) - A preliminary report
West.J.Surg. 61, 1953, 316
- Harkins, H.N. The combined operation for peptic ulcer
Arch. Surg. 80, 1960, 743
- Harkins, H.N.,
Nyhus, L.M. Surgery of the stomach and duodenum
Boston, Little Brown & Co 1962
- Heidenhain, R. Physiologie der Absonderungsvorgänge
Arch. f. mikrobiologische Anatomie 6, 1870, 368
- Heidenhain, R. Methode des kleinen Magenblindsacks
Pflügers Arch.f.d.gesamte Physiol.d.Mensch.u.
d. Tiere, 1875
- Heidenhain, R. Über die Absonderung der Fundusdrüsen des
Magens
Pflügers Arch. ges.Physiol. 19, 1879, 148-166

- Heidenhain, R. Die Magenphysiologie in Hermanns Handbuch der Physiologie 5., Teil I, 1883, 91f, 148f, Leipzig F.C.W. Vogel Verlag
- Hollander, F. The insulin test for the presence of intact vagal nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer
Gastroent. 9, 1946, 607-614
- Hollander, F. Insulin acidity test for determining integrity of vagal influence on the stomach
Meth.med.Res. 4, 1951, 166
- Holle, F.,
Heinrich, G. Subdiaphragmatic fundusectomy in gastric surgery
Surg.Gynec. Obstet. 101, 1955, 385
- Holle, F.,
Heinrich, G. Die Bedeutung des präpylorischen Magenrestes und seine Erhaltung durch eine subdiaphragmatische Fundektomie
Langenbecks Arch.klin.Chir. 280, 1955, 270
- Holle, F. Die verschiedenen Operationsverfahren am Magen und ihr Einfluß auf die Funktion
Dtsch.med.J. 7, 1956, 301
- Holle, F.,
Janker, R. Röntgenkinematographische Untersuchungen über die postoperative Funktion nach verschiedenen Formen der Magenresektion
Röntgeninstitut Janker, Bonn, 1957
- Holle, F.,
Heinrich G. Die subdiaphragmatische Fundektomie
Arch.klin.Chir. 293, 1960, 396
- Holle, F. Neuere Erkenntnisse in der Magenschirurgie
Antrittsvorlesung Univ.München, 5.7.1961
Münch.med.Wschr. 103, 1961, 1593-1603
- Holle, F. Form- und Funktionsgerechte Operationen:
Diskussion
41. Tagg.Bayer.Chir.Vereinig. München 1964
42. Tagg.Bayer.Chir.Vereinig. Erlangen, 1965
Arch.klin.Chir. 309, 1965, 205-223

- Holle, F. Die kombinierten Operationsverfahren
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 332, Kongreß-
bericht 1972
- Holle, G.,
Schauer, A.,
Fellner, K. On the effect of selectiv proximal vagotomy on
the parietal cells in duodenal ulcers
Chir. Gastroent. 5, 1971, 310
- Iggo, A. Gastric mucosal chemoreceptors with vagal
afferent fibres in the cat
Quart.J.exp.Physiol. 42, 1957, 398-409
- Jackson, R.G. Anatomic study of the vagus nerves with a tech-
nique of transabdominal selective gastric vagus
resection
Univ.Hosp.Bull.Univ.of Michigan, Ann. Arbor
13, 1947, 31
Arch. Surg. 57, 1948, 335
- Janowitz, H.O.,
Hollander, F. Critical evidence, that vagal stimulation does
not release gastrin
Proc.Soc.exp.Biol.Med. (N.Y.) 76, 1951,
49-52
- Jemerin, E.E.,
Hollander, F.,
Weinstein, V.A. A comparison of insulin and food as stimuli for
the differentiation of vagal and non-vagal
gastric pouches
Gastroent. 1, 1943, 500-512
- Johnson, A.N.,
Cobo, A.,
Oberhelman, H.A.,
Dragstedt, L.R. Inhibition of gastric secretion by acid in the
antrum
Surg. Forum 10, 1960, 155-160
- Jordan, P.H.,
Sand, B.F. A study of the gastric antrum as an inhibitor
of gastric juice production
Surg. 42, 1957, 40-49
- Karlson, P. Lehrbuch der Biochemie, Sttg. 1970, Thieme
- Keidel, W.D. Lehrbuch der Physiologie, Sttg. 1967, Thieme

- Kemp, D.,
Dragstedt, L.R.
Meissner's plexus and the mechanism of vagal stimulation of gastric secretion
Gastroent. 55, 1968, 1 ff.
- Klempa, I.,
Heymann, H.,
Balser, D.,
Büchner, H.,
Hart, W.,
Holle, F.
Methodik und Klinik der form- und funktionsgerechten Operationen des Gastroduodenal-ulkus
Dtsch.med.Wschr. 93, 1968, 754-762
- Klempa, I.,
Holle, F.,
Wolff, A.v.,
Haendle, H.,
Brückner, W.,
Welsch, K.H.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Brauchbarkeit einer selektiven proximalen Vagotomie
I. Mitteilung: Die Bedeutung der Pyloroplastik in Kombination mit der SpV
Vortrag 87. Tagg.Dtsch.Ges.f.Chir. 1970
Kongreßbericht
- Klempa, I.
Die antrale Innervation und der Mechanismus der vagal stimulierten Magensekretion
Bayer.Chir. Kongreß 1971
- Klempa, I.
The effect of selective proximale Vagotomy and pyloroplasty on gastric secretion and motility in the dog
Arch.of surg. 103, 1971, 713-719
- Klempa, I.,
Holle, F.,
Schlenker, W.,
Kißler, K.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Brauchbarkeit einer SpV in der Chirurgie des GDU
Langenbecks Arch.klin.Chir. Band 329, Kongreß-band 1971
- Klempa, I.,
Holle, F.,
Schöneich, R.
Die Wirkung der SpV auf die Magensekretion, geprüft durch Scheinfütterung und Insulintest beim Hund mit Pawlowpouch und Ösophagusfistel
Dtsch.Chir.Kongreß 1972 München
Arch.klin.Chir. Supp.Chir.Forum 1972

- Klempa, I.,
Holle, F.,
Schlenker, W.,
Kißler, K.
Gastric acid response to insulin hypoglykemy
after SpV in dogs
Zur Publikation angemeldet
Acta Gastroent. Scand. 1971/72
- Konz, B.,
Holle, F.,
Wünsch, E.,
Kißler, K.,
Leimer, E.
Magensekretion nach Stimulation mit Leucin-15-
Humangastrin I
Z. Gastroenterologie 9, 1971, 413-419
- Langlois, K.I.,
Grossman, M.I.
Effect of surgical extirpation of pyloric por-
tion of the stomach on response of fundic glands
to histamine and urocholine in dogs
Amer.J.Physiol. 163, 1950, 38-40
- Latarjet, A.,
Wertheimer, P.
L'innervation gastrique et resection des nerfs
chez gastropathies
J. Méd. Lyon 2, 1921, 1289
- Latarjet, A.
Bull.Acad.Méd. (Paris) 87, 1922, 681
- Latarjet, A.
Résection des nerfs de l'estomach. Technique
opératoire. Résultats cliniques.
Bull.Acad.nat.Med. (Paris) 187, 1923, 681
- Lee, M.
A selective stain to detect the vagus nerve in
operation of vagotomy
Brit.J.Surg. 56, 1, 1969. 10 ff
- Legros, G.,
Griffith, C.A.
The anatomic basis for the variable adequacy
of incomplete vagotomy. Part I: The various
secretory and ulcero-
genic potentials of
various anatomic types
of incomplete vagotomy
in Shay rats
Ann. of Surg. 168, 1968, 6

Part II: The various response to insulin of various anatomic types of incomplete vagotomy in dogs

Ann. of Surg. 168, 1968, 6

- Legros, G.,
Griffith, C.A. The permanence of adequate incomplete vagotomy: A preliminary study in dogs
Surgery, 67, 4, 1970, 654 ff
- Leonard, A.S.,
Long, D.M.,
Thomas, F.,
Waldner, A.,
Peter, E.T.,
Wangensteen, O.H. Hypothalamic influence on gastric and mesenteric blood flow
Surg. Forum 13, 1962, 280-282
- Leonard, A.S.,
Long, D.M.,
Thomas, F.,
Nicoloff, D.M.,
Wangensteen, O.H. Influence of the hypothalamus on gastric hydrochloric acid secretion
J.Amer.med.Ass. 183, 1963, 1016-1018
- Leonard, A.S.,
Long, D.M.,
French, L.A.,
Peter, E.T.,
Wangensteen, O.H. Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation origin of stress ulcer
Surg. 56, 1964, 109-120
- Lim, R.K.S.,
Mozer, P. Does vagus excitation liberate pyloric gastrin?
Fed.Proc. 10, 1951, 84
- Linde, S. Acta Physiol. Scand. 21, 1950, Suppl. 74
- Linde, S. Role played pyloric region in cephalic phase of gastric secretion
Acta Physiol. Scand. 32, 1954, 238-244
- Loeweneck, H.,
Lüdinghausen, M.v.,
Mempel, W. N. vagus un cholinergisches System am Magen des Menschen. I. Die vagale Mageninnervation
Münch.med.Wschr. 109, 1967, 1754 ff.

- Longhi, E.H.,
Greenlee, H.B.,
Bravo, J.L.,
Guerrero, J.D.,
Dragstedt, L.R.
Question of an inhibitory hormone from the
pyloric antrum
Amer.J.Physiol. 191, 1958, 64-70
- Lorenz, W.,
Pfleger, K.
Stoffwechsel und physiologische Funktion von
Histamin am Magen
Klin.Wschr. 46, 1968, 57
- Lorenz, W.
Histamin als Mediator der Belegzellfunktion
Habil.Schrift Univ. München 1969
- Mc. Crea, E.
The abdominal distribution of the vagus
J.Anat. (London), 59, 1924, 18-20
- Mc. Crea, E.
A microscopic study of the nerve supply of
the stomach
J.Anat.(London) 75, 1940, 50 ff
- Moore, E.W.,
Scarlata, R.W.
The determination of gastric acidity by the
glass electrode
Gastroent. 49, 1965, 178-188
- Murray, J.G.,
Dragstedt, L.R.
Sprouting of nerves some consequences of
vagotomy and sympathectomy
Gastroent. 42, 1962, 197
- Nyhus, L.M.,
Chapman, N.O.,
de Vito, R.V.,
Harkins, H.N.
The control of gastrin release
an experimental study illustrating a new concept
Gastroent. 39, 1960, 5, 582-589
- Oberhelman, H.A.,
Woodward, E.R.,
Zubiran, I.N.,
Dragstedt, L.R.
Physiology of the gastric antrum
Amer.J.Physiol. 169, 1952, 738-748
- Oberhleman, H.A.,
Rigler, S.P.,
Dragstedt, L.R.
Significance of innervation in the function of
the gastric antrum
Amer.J.Physiol. 190, 1957, 391-395

- Oberhelman, H.A.,
Rigler, S.P.,
Dragstedt, L.R. The significance of the innervation in the function of the gastric antrum
Surg. Forum 7, 1957, 1
- Olbe, L. Significance of vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dog
Gastroent. 44, 1963, 463-468
- Olbe, L. Vagal release of gastrin
in "Gastrin" (proceedings of a conference held in Sept. 1964) ed. M.I.Grossman, Vol.83, 1966
p. 107, University of colorado Press Denver
- Pavlov, I.P. Anregung der Magendrüsen von der Mundhöhle aus (Appetitsaft)
Centralblatt f.d.Physiol. 3, 1889, 113
Hrg. S. Exner/J.Grad seit 1888
- Pavlov, I.P.,
Schumanov-Simanowski Innervation der Magendrüsen beim Hund
Russky Wratsch 1890, N. 41
- Pavlov, I.P. Methode des innervierten kleinen Magen aus
"Die Arbeit der Verdauungsdrüsen"
Wiesbaden 1894
- Pavlov, I.P.,
Schumova-Simanowskaja E.O. Beiträge zur Physiologie der Absonderungen
Die Innervation der Magendrüsen beim Hund
Arch.Anat.Physiol. (Phys.Abb.) 1895, 53-69
- Pavlov, I.P.,
Schumova-Simanowskaja, E.O. Gewinnung reinen Magensafts durch die Kombination von Magen- und  sophagusfistel (Scheinfütterung)
Arch.Anat.Physiol. 1895, 53
Hrg. Reymond du Bois 1877-96/ Engelmann
1897-1908/ M. Rubner 1909-1918
- Pavlov, I.P. Die Arbeit der Verdauungsdrüsen
Vorlesungen in Wiesbaden 1898, I.F. Bergmann
- Pavlov, I.P. Hemmung der Magensekretion des Hundes beim Anblick einer Katze
Dtsch.med.Wschr. 1905, 1829- Bickel Ad.1905

- Pearl, I.M.,
Ritchi jr., W.P.,
Gilsdorf, R.B.,
Delaney, I.P.,
Leonard, A.S.
Hypothalamic stimulation and feline gastric
mucosal cellular populations
J.Amer.med.Ass. 195, 1966, 281
- Pe Thein, M.,
Schofield, B.
Release of gastrin form the pyloric antrum
following vagal stimulation by sham-feeding
in dogs
J.Physiol. (London) 148, 1959, 291-305
- Pevsner, L.,
Grossman, M.I.
The mechanism of vagal stimulation of gastric
acid secretion
Gastroent. 28, 1955, 493-499
- Poetsch, H.I.
Klinische Resultate der SpV mit Pyloroplastik
bei Gastroduodenalulkus
Dissertation, München 1972
- Robertson, C.,
Friend, W.,
Schapiro, H.
Further studies on the isolated gastric antrum
Gastroent. 32, 1957, 868-877
- Schofield, B.
Inhibition by acid of gastrin release in
"Gastrin" ed. M.I.Grossman
UCLA Forum Med.Sci.Nr. 5, 1966, Los Ange-
les University of California Press
- Schur, H.,
Plaschkes, S.
Mitt.Grenzgeb. Med.Chir. 28, 1915, 795
- Schwarz, K.
Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre
Brun's Beiträge klin.Chir. 67, 1910, 96
- Smidt, H.
Experiment. Stud. am nach Pawlow is. kl. Ma-
genüberd. sekret.Arb.d.Magendrüssen d.Resekt.
B I u. II, sowie nach d. Pylorusaussch. nach
von Eiselberg
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 125, 1923, 26-85

- Woodward, E.R., The physiology of the gastric antrum
Lyon, E.S., Gastroent. 27, 1954, 766-785
Landor, I.,
Dragstedt, L.R.
- Woodward, E.R., Further studies on the isolated gastric antrum
Robertson, C., Gastroent. 32, 1957, 868-877
Friend, W.,
Schapiro, H.
- Woodward, E.R., Role of the pyloric antrum on regulation of
Dragstedt, L.R. gastric secretion
Physiol.Rev. 40, 1960, 490-504
- Woodward, E.R., Vagal and antral mechanism in gastric secre-
Nyhus, L.M. tion
Amer.J.Med. 29, 1960, 732

VII. Tabellen und Bilder



Messung bei	vor SpV	nach SpV	%	vor SpV	nach SpV	%
45 - 60	1,505	0,012	< 0,8	17,6	4,3	< 25
60 - 75	1,694	0,013	< 0,8	18,1	4,2	< 24
75 - 90	1,659	0,016	< 1,0	17,0	4,1	< 25
90 - 105	1,603	0,017	< 1,1	15,8	4,0	< 26
105 - 120	1,552	0,016	< 1,1	15,0	4,1	< 28

Minuten	Säuremenge in mEq	Volumen in ml
Messung bei	Signifikanz	Signifikanz
45 - 60	0,00002	0,00013
60 - 75	0,00039	0,00088
75 - 90	0,00027	0,00103
90 - 105	0,00002	0,00017
105 - 120	0,00001	0,00015
Minuten	Säuremenge	Volumen

Tabelle I: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte von Volumen und Säuremengen vor und nach SpV und ihrer Signifikanz. Die Prozentwerte ergeben sich aus dem prozentualen Unterschied der Werte vor und nach SpV, wobei die Werte vor SpV für 100% gesetzt wurden.

Tabelle II. der Säuremenge in mEq der Einzeltiere

Hund Nr./Gewicht	Zeit in Minuten	Säure vor SpV	n	Säure nach SpV	n	p = Signifikanz
H 1 / 14,3 kg	30 - 45	1,188 $\pm$ 0,257	10	0,015 $\pm$ 0,006	10	0,00012
	45 - 60	1,230 $\pm$ 0,201	10	0,009 $\pm$ 0,003	10	0,00001
	60 - 75	1,189 $\pm$ 0,310	10	0,006 $\pm$ 0,002	10	0,00063
	75 - 90	1,085 $\pm$ 0,193	10	0,007 $\pm$ 0,003	10	0,00001
	90 - 105	1,164 $\pm$ 0,305	10	0,005 $\pm$ 0,002	10	0,00065
	105 - 120	1,005 $\pm$ 0,228	10	0,010 $\pm$ 0,005	10	0,00019
H 2 / 11,8 kg	30 - 45	1,080 $\pm$ 0,187	10	0,002 $\pm$ 0,001	10	0,00001
	45 - 60	1,189 $\pm$ 0,145	10	0,001 $\pm$ 0,001	10	0,00001
	60 - 75	0,944 $\pm$ 0,152	10	0,006 $\pm$ 0,003	10	0,00001
	75 - 90	1,119 $\pm$ 0,167	10	0,025 $\pm$ 0,015	10	0,00001
	90 - 105	1,220 $\pm$ 0,195	10	0,009 $\pm$ 0,005	10	0,00001
	105 - 120	1,128 $\pm$ 0,144	10	0,009 $\pm$ 0,003	10	0,00001
H 3 / 12,8 kg	30 - 45	1,995 $\pm$ 0,305	10	-	10	0,00001
	45 - 60	3,164 $\pm$ 0,571	10	-	10	0,00002
	60 - 75	4,234 $\pm$ 0,402	10	-	10	0,00001
	75 - 90	3,923 $\pm$ 0,342	10	-	10	0,00001
	90 - 105	3,164 $\pm$ 0,440	10	-	10	0,00001
	105 - 120	2,859 $\pm$ 0,378	10	-	10	0,00001

Fortsetzung Tabelle II.

Hund Nr. / Gewicht	Zeit in Minuten	Säure vor SpV	n	Säure nach SpV	n	p = Signifikanz
H 4 / 10,4 kg	30 - 45	0,736 ± 0,162	10	0,022 ± 0,017	10	0,00018
	45 - 60	1,529 ± 0,205	10	0,022 ± 0,017	10	0,00001
	60 - 75	2,144 ± 0,283	10	0,031 ± 0,025	10	0,00001
	75 - 90	2,326 ± 0,269	10	0,028 ± 0,023	10	0,00001
	90 - 105	1,812 ± 0,120	10	0,034 ± 0,026	10	0,00001
	105 - 120	1,666 ± 0,105	10	0,032 ± 0,025	10	0,00001
H 5 / 10,8 kg	30 - 45	1,010 ± 0,073	10	0,059 ± 0,026	10	0,00001
	45 - 60	1,246 ± 0,059	10	0,052 ± 0,025	10	0,00001
	60 - 75	1,677 ± 0,169	10	0,054 ± 0,028	10	0,00001
	75 - 90	1,654 ± 0,161	10	0,058 ± 0,032	10	0,00001
	90 - 105	1,711 ± 0,143	10	0,073 ± 0,040	10	0,00001
	105 - 120	2,013 ± 0,235	10	0,055 ± 0,028	10	0,00001
H 6 / 12,4 kg	30 - 45	0,874 ± 0,182	19	0,002 ± 0,002	19	0,00002
	45 - 60	1,116 ± 0,199	19	0,002 ± 0,002	19	0,00001
	60 - 75	0,857 ± 0,190	19	0,003 ± 0,002	19	0,00001
	75 - 90	0,866 ± 0,189	19	0,004 ± 0,003	19	0,00003
	90 - 105	1,016 ± 0,195	19	0,004 ± 0,003	19	0,00001
	105 - 120	1,045 ± 0,242	19	0,007 ± 0,004	19	0,00007

Tabelle III: Volumina in ml der Einzeltiere

Hund Nr. / Gewicht	Zeit in Minuten	Volumen vor SpV	n	Volumen nach SpV	n	p = Signifikanz
H 1 / 14,3 kg	30 - 45	13,56 $\pm$ 2,37	10	5,33 $\pm$ 0,86	10	0,00217
	45 - 60	13,68 $\pm$ 1,90	10	5,57 $\pm$ 0,72	10	0,00043
	60 - 75	13,95 $\pm$ 4,08	10	4,74 $\pm$ 0,76	10	0,01977
	75 - 90	11,34 $\pm$ 2,02	10	4,04 $\pm$ 0,55	10	0,00130
	90 - 105	11,56 $\pm$ 3,23	10	4,33 $\pm$ 0,68	10	0,02088
	105 - 120	9,56 $\pm$ 2,10	10	4,34 $\pm$ 0,68	10	0,01459
H 2 / 11,8 kg	30 - 45	13,69 $\pm$ 1,01	10	0,66 $\pm$ 0,10	10	0,00001
	45 - 60	15,36 $\pm$ 1,77	10	0,60 $\pm$ 0,11	10	0,00001
	60 - 75	11,83 $\pm$ 0,70	10	0,76 $\pm$ 0,14	10	0,00001
	75 - 90	13,45 $\pm$ 1,87	10	1,18 $\pm$ 0,24	10	0,00001
	90 - 105	13,41 $\pm$ 1,74	10	0,50 $\pm$ 0,06	10	0,00001
	105 - 120	12,48 $\pm$ 1,69	10	0,66 $\pm$ 0,09	10	0,00001
H 3 / 12,8 kg	30 - 45	25,13 $\pm$ 2,69	10	3,08 $\pm$ 0,22	10	0,00001
	45 - 60	34,40 $\pm$ 3,35	10	2,69 $\pm$ 0,19	10	0,00001
	60 - 75	40,21 $\pm$ 3,80	10	2,58 $\pm$ 0,09	10	0,00001
	75 - 90	37,13 $\pm$ 3,98	10	2,61 $\pm$ 0,22	10	0,00001
	90 - 105	28,84 $\pm$ 3,49	10	2,48 $\pm$ 0,18	10	0,00001
	105 - 120	24,67 $\pm$ 2,82	10	2,84 $\pm$ 0,22	10	0,00001

Fortsetzung Tabelle III.

Hund Nr. / Gewicht	Zeit in Minuten	Volumen vor SpV	n	Volumen nach SpV	n	p = Signifikanz
H 4 / 10,4 kg	30 - 45	12,68 ± 2,07	10	1,43 ± 0,19	10	0,00002
	45 - 60	19,90 ± 2,16	10	1,38 ± 0,23	10	0,00001
	60 - 75	23,10 ± 2,73	10	1,65 ± 0,32	10	0,00001
	75 - 90	23,10 ± 2,46	10	1,74 ± 0,34	10	0,00001
	90 - 105	18,10 ± 0,72	10	2,25 ± 0,39	10	0,00001
	105 - 120	16,40 ± 0,72	10	2,21 ± 0,30	10	0,00001
H 5 / 10,8 kg	30 - 45	13,47 ± 1,24	10	7,75 ± 0,97	10	0,00058
	45 - 60	14,63 ± 1,01	10	6,36 ± 0,81	10	0,00001
	60 - 75	16,31 ± 1,17	10	6,49 ± 0,74	10	0,00001
	75 - 90	16,28 ± 1,02	10	5,75 ± 0,63	10	0,00001
	90 - 105	16,91 ± 0,96	10	6,19 ± 0,90	10	0,00001
	105 - 120	19,19 ± 1,09	10	5,85 ± 0,79	10	0,00001
H 6 / 12,4 kg	30 - 45	12,21 ± 2,39	19	5,75 ± 0,68	19	0,00673
	45 - 60	13,71 ± 2,56	19	5,37 ± 0,82	19	0,00188
	60 - 75	12,07 ± 2,68	19	5,45 ± 0,76	19	0,01136
	75 - 90	10,92 ± 2,32	19	5,56 ± 0,71	19	0,01693
	90 - 105	11,24 ± 2,21	19	4,97 ± 0,82	19	0,00580
	105 - 120	11,68 ± 2,27	19	5,31 ± 0,66	19	0,00533

Tabelle IV: Volumen und Säuremenge des Kontrolltieres

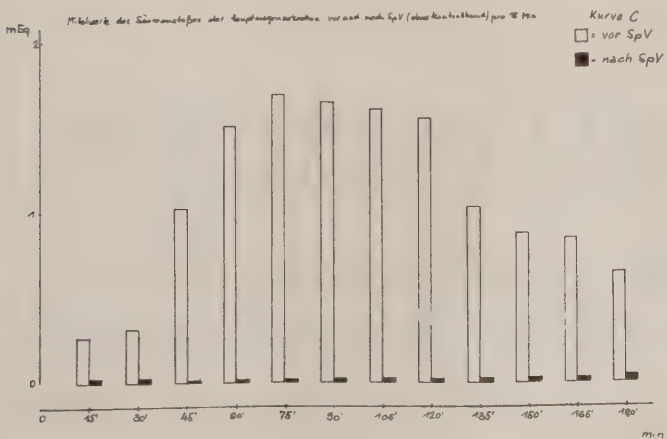
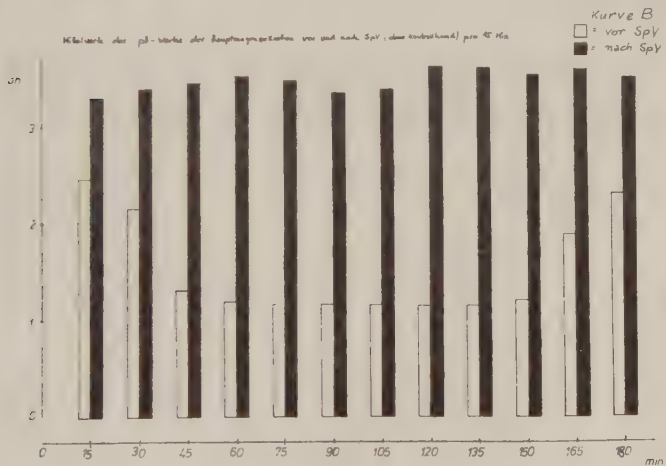
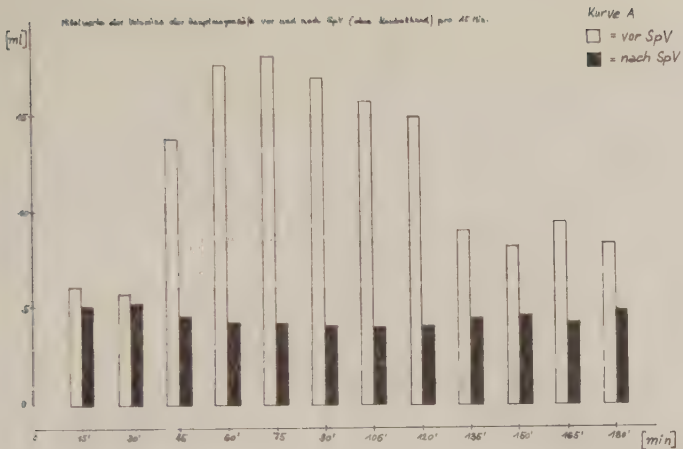
Zeit in Minuten	Säure nach 1. Op	Säure nach 2. Op	Volumen nach 1. Op	Volumen nach 2. Op
40 - 45	1, 736	1, 569	19, 45	15, 90
45 - 60	2, 885	3, 132	19, 60	25, 89
60 - 75	3, 341	4, 001	26, 00	31, 10
75 - 90	4, 170	4, 685	33, 70	36, 70
90 - 105	3, 254	3, 636	24, 75	27, 74
105 - 120	2, 079	2, 377	15, 35	13, 97

Tabelle V: Säuremenge (mEq), Volumen (ml) und pH-Wert der Mittelwerte aller Hunde

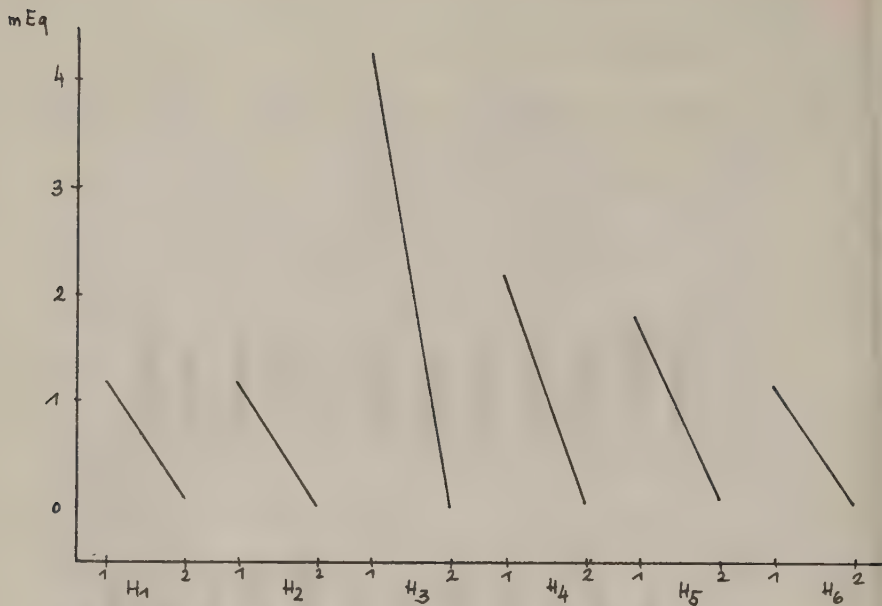
Zeit in Minuten	Säure vor SpV	Säure nach SpV	Volumen vor SpV	Volumen nach SpV	pH vor SpV	pH nach SpV
00 - 15	0,263	0,016	6,11	5,03	2,46	3,31
25 - 30	0,313	0,016	5,72	5,25	2,16	3,39
30 - 45	1,024	0,013	13,79	4,80	1,32	3,47
45 - 60	1,505	0,012	17,59	4,25	1,20	3,53
60 - 75	1,694	0,013	18,09	4,21	1,17	3,50
75 - 90	1,660	0,016	16,98	4,11	1,17	3,36
90 - 105	1,604	0,017	15,79	3,98	1,17	3,40
105 - 120	1,553	0,016	14,98	4,07	1,14	3,63
120 - 135	1,030	0,022	9,00	4,47	1,15	3,61
135 - 150	0,879	0,023	8,15	4,61	1,21	3,53
150 - 165	0,849	0,020	9,43	4,23	1,89	3,60
165 - 180	0,643	0,029	8,28	4,86	2,31	3,52

Zeit Min	Volumen vor SpV ml	Volumen nach SpV ml	Säure vor SpV mEq	Säure nach SpV mEq
Nü	0,1	0,2	0,003	0,001
15	2,4	0,6	0,096	0,009
30	3,5	0,8	0,175	0,016
45	4,2	1,0	0,267	0,037
60	6,0	1,4	0,400	0,072
75	5,0	1,9	0,432	0,101
90	4,9	1,9	0,391	0,133
105	4,9	2,0	0,408	0,151
120	5,9	2,2	0,525	0,171

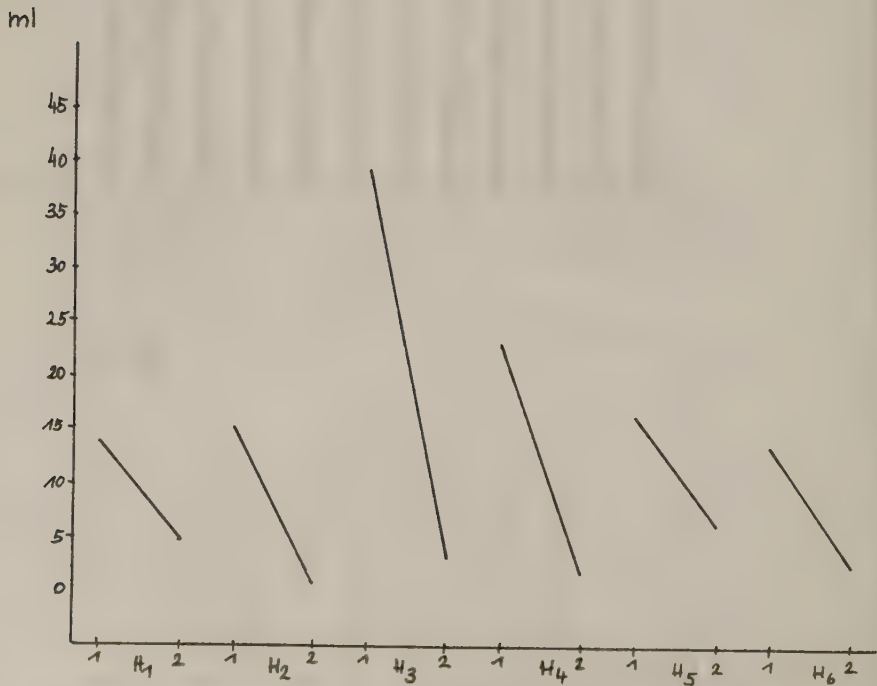
Tabelle VI: Magensekretion vor und nach SpV nach Stimulation mit 15-Leucin-Humangastrin I - Mittelwert aus 20 Versuchen vor SpV ($H_1 - H_6$, H_K vor und nach Laparatomie) und 18 Versuchen nach SpV ($H_1 - H_6$)



Kurve D



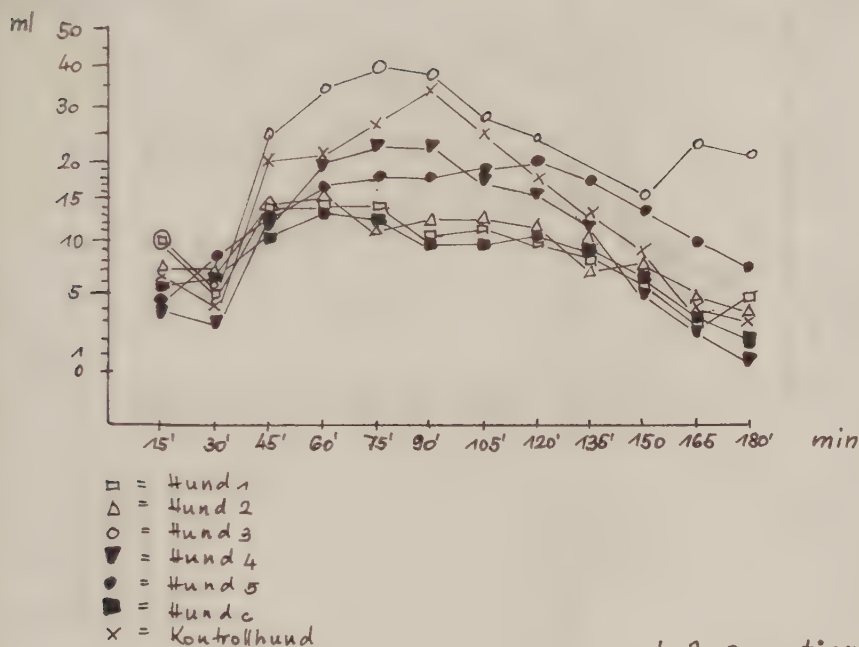
H = Fund
 1 = vor SpV
 2 = nach SpV



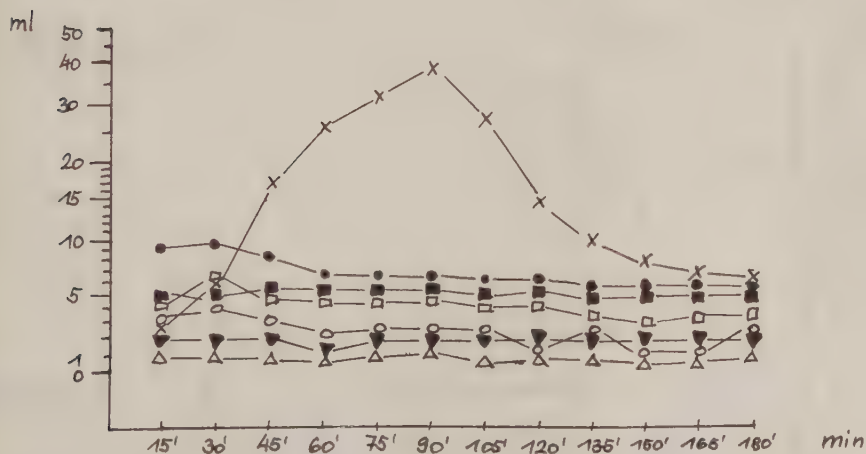
MAO: (maximal acid output) vor und nach SpV mit entsprechendem Volumenwert.

Kurve E

nach 1. Operation

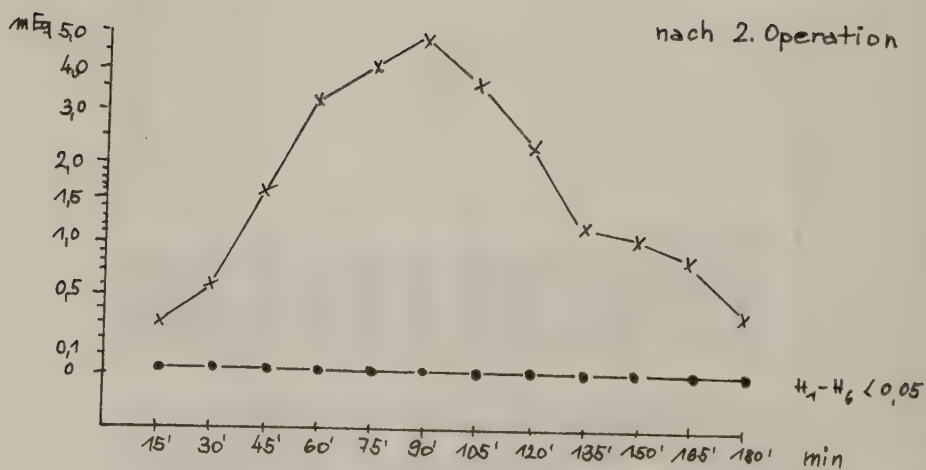
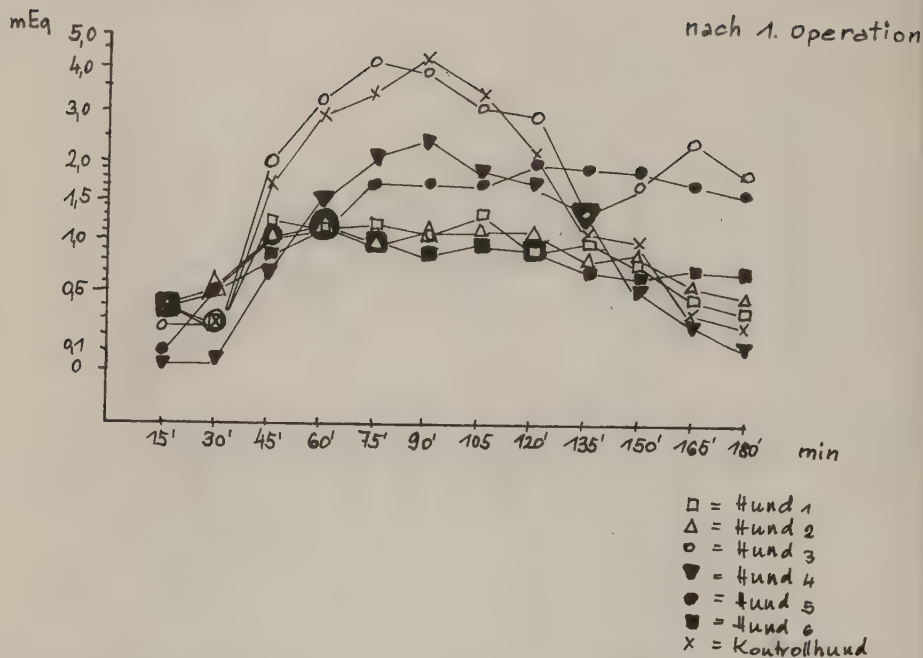


nach 2. Operation



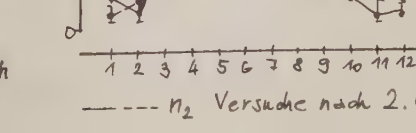
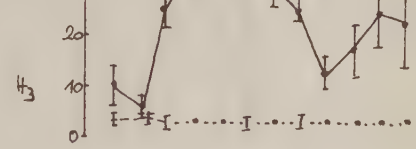
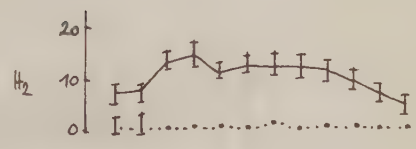
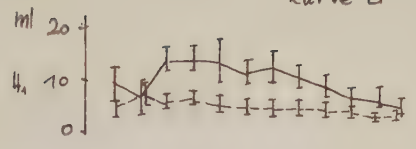
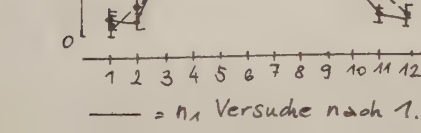
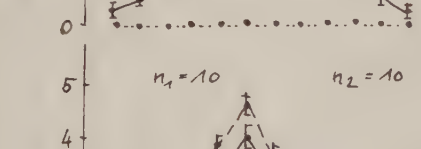
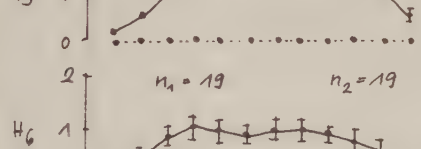
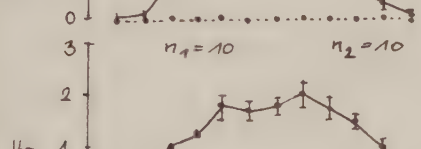
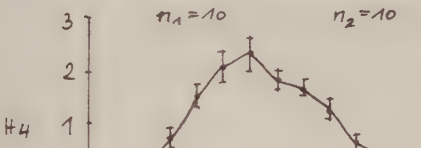
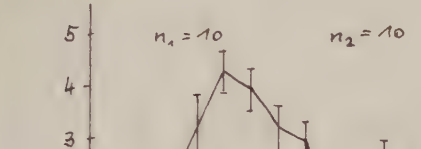
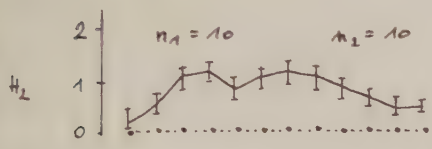
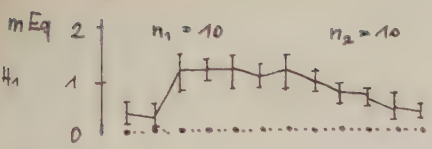
Mittelwerte H_{1-6} u. H_K der Volumina nach 1. u. 2. Operation pro 75 Min.

Kurve F



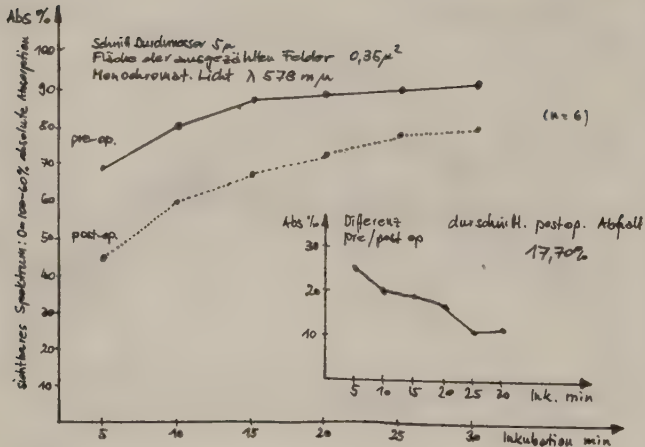
Mittelwerte von $H_1 - H_6$ des Säurezustopses pro 15 Min nach 1. u. 2. Operation.

Mittelwerte und Streubreiten von Volumen und Säurestoff aller Hunde (4-6 K)
 nach 1. u. 2. Operation pro 15 H.N.



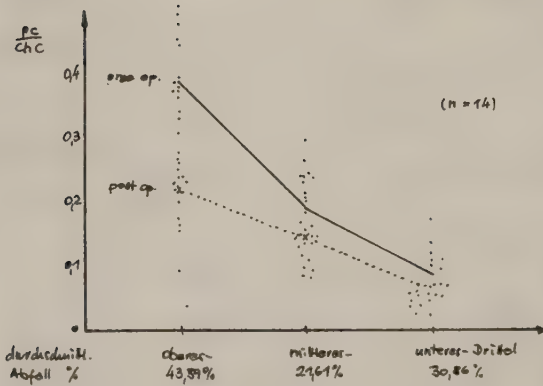
— n_1 Versuche nach 1. Op.
 --- n_2 Versuche nach 2. Op.

Kurve J

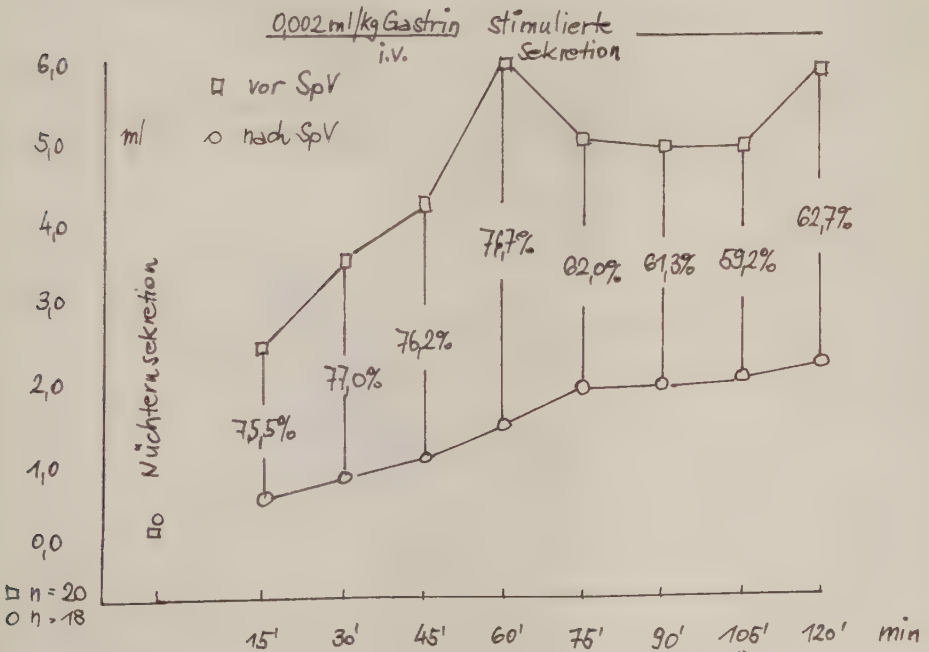
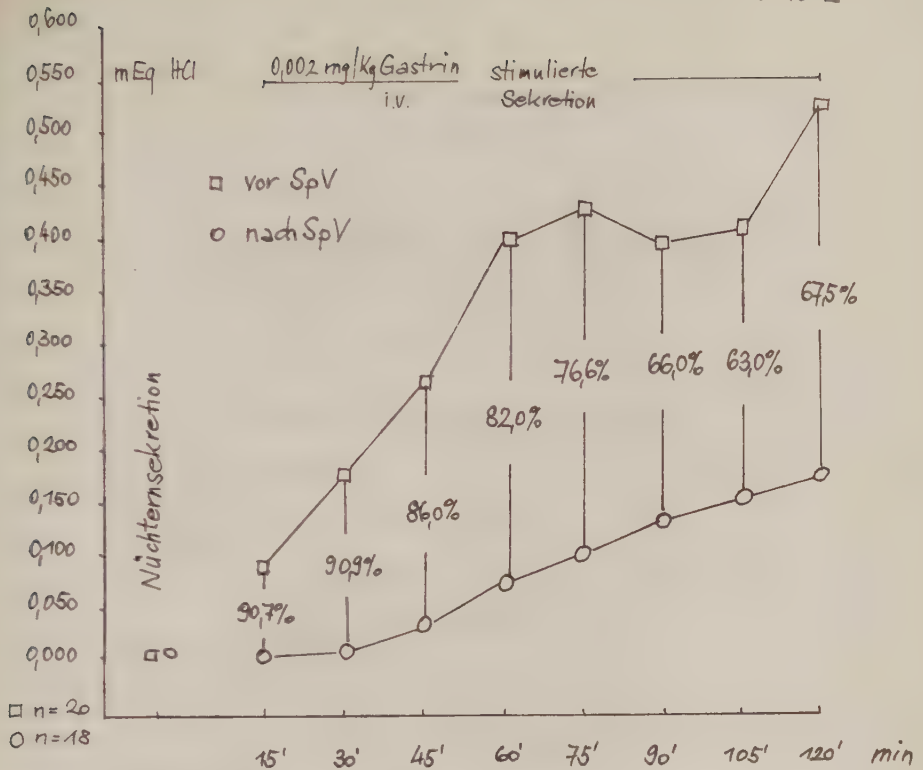


Postop. Abfall der optischen Dichte von Formazan in den Parietalzellen (G. Holle 1971)

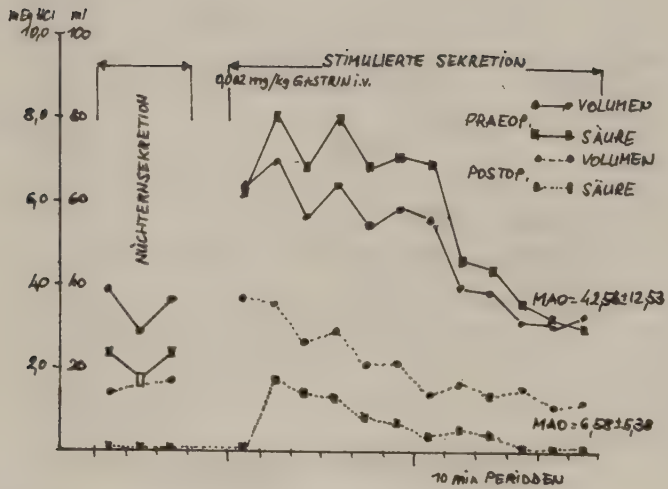
Kurve K



Abfall der Parietalzellendichte ($\frac{pc}{chc}$) im oberen mittleren und unteren Drittel der Hauptzellen.
(G. Holle 1971)



Mittlerer Abfall der 15-Leucina-Tumorgastrin I stimulierten Sekretion nach SpV. (Mittelwerte aller Hunde pro 15 Min)



Kurve: H Magensekretion bei Ulcus duodeni prä- und postoperativ nach Stimulation mit 15-Löschen-Humangastrin I (n=10)

aus B. Konz, 1971

Form- und funktionsgerechte Operationsverfahren

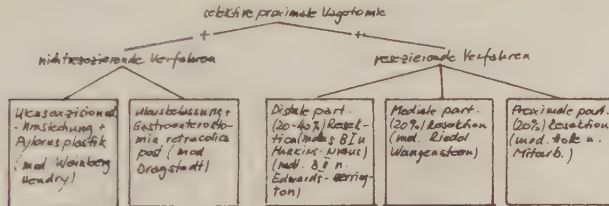


Abb. 1. Form- und funktionsgerechte Operationen bei GDU (Holtz 1964)

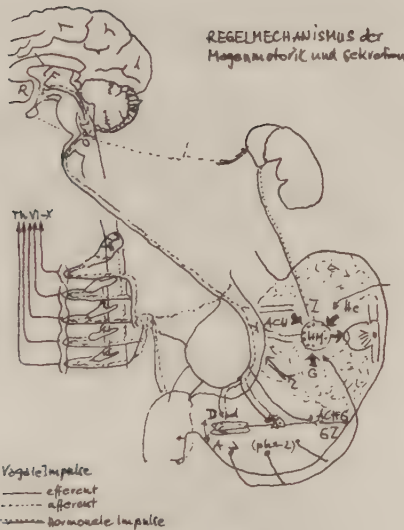
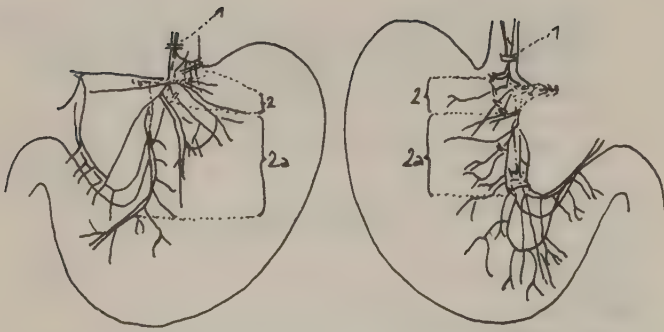


Abb. 2. Regelmechanismus der Magenmotorik und Sekretion (Holtz, 1968)

- | | |
|---|--|
| <p>ACh = Acetylcholin
 A/D = Antrum und Duodenum
 D = Duodenum
 G = Gastrin
 Gr = Gaster
 S = Sekretin
 A = Antrum
 D = Duodenum
 R = Regel</p> | <p>Th = Thorakalganglion
 S = Sekretin
 // = Augifront der
 sekretorischen proximalen
 Vagotomie</p> |
|---|--|



a ventral

b dorsal

Abb. 3. Ventrale (a) und dorsale (b) Vagusverteilung am Magen (Loewenbeck 1967). Trunkuläre Vagotomie (1); selektive proximale Vagotomie (Normalfall) (2); Sp.V. (erweiterte Form) (2a)

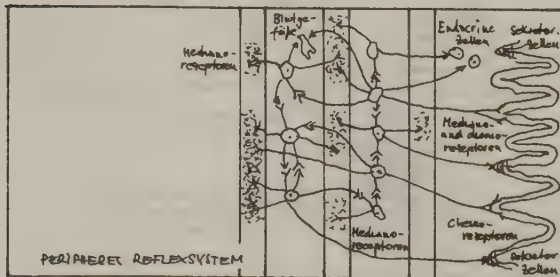
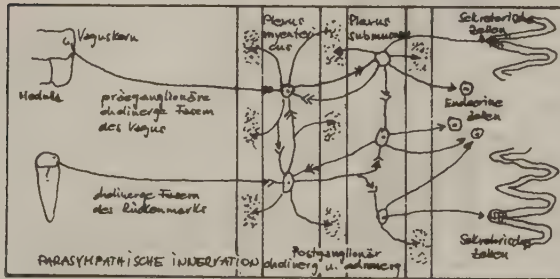


Abb. 4

normale Mageninnervation



Präparation des denervierten Nebenmagens nach Heidenhain

HP



SpV Selektive proximale Vagotomie nach Hille



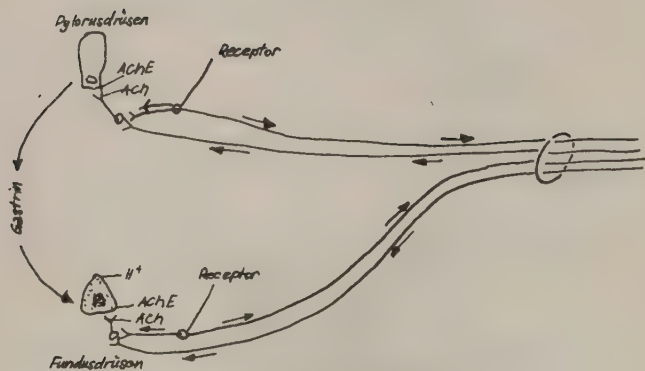


Abb. 6. Direkte Stimulation der Belegzellen und Gastrinfreisetzung durch lokale und vago-vagale cholinergische Reflexe. (Nach GROSSMAN, 1963)

Für die freundliche Überlassung des Themas,
die Anregungen und Ratschläge bei der Anfer-
tigung dieser Arbeit, möchte ich herzlich
Herrn Professor Dr.med. Fritz Holle danken.

Herrn Dr.med. Istvan Klempa danke ich für
die wertvolle Unterstützung bei den tier-
experimentellen Versuchen und dem theore-
tischen Aufbau der Arbeit.

Für die chemischen Untersuchungen danke
ich Fräulein G. Reichel und Fräulein A. Betz.



LEBENS LAUF

Am 6. Dezember 1945 wurde ich, Klaus Walter Kißler, als zweites Kind des damaligen städtischen Inspektors Alfons Kißler und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Schmid, in München geboren.

Vom Herbst 1951 bis Sommer 1955 besuchte ich die Volksschule an der Kirchenstraße in München und trat anschließend in das humanistische Wilhelmsgymnasium in München über. Dort legte ich 1965 das Abitur ab.

Im November 1965 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München für das Fach Mathematik.

Ab dem Sommersemester 1966 studierte ich an der gleichen Universität Medizin und legte 1972 das medizinische Staatsexamen ab.

Vom 1.9.1972 bis 30.4.1973 war ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Poliklinik München, Direktor Prof. Dr. F. Holle, tätig.

Seit dem 1.5.1973 bin ich als Medizinalassistent an der II. Internen Abteilung des Krankenhauses des III. Ordens Nymphenburg, Chefarzt Dr.med. I. Venhofen, angestellt.



